انتخابی برای جداسازی بهینه ضروری می‌باشد. فقط مایکوباکتری‌های سریع‌الرشد به صورت یکسان با رنگ‌های اسیدفاست قوی رنگ می‌شوند اما همه جنس‌ها با رنگ‌های اسیدفاست ضعیف یا اصلاح شده رنگ خواهند شد. شایع‌ترین گونه‌های مایکوباکتریایی به صورت باسیل‌های دانه‌دار کوتاه دیده خواهند شد در حالیکه گونه‌های *نوکاردیا* تشکیل باسیل‌های رشته‌ای بلند می‌دهند. ظاهر باسیل‌های رشته‌ای که در اسیدفاست به طور ضعیف رنگ‌آمیزی شده‌اند برای شناسایی اولیه *نوکاردیا* کافی است. *رودوکوکوس* در ابتدا به صورت باسیل‌های کوتاه دیده می‌شود سپس به شکل کوکسی‌ها تغییر پیدا می‌کند. کلونی‌ها می‌توانند قرمز دیده شوند اما این حالت به طور تیپیک پس از انکوباسیون چندروزه پدید می‌آید. *گوردونه* و *تسوکامورلا* به صورت باسیل‌های کوتاه که در رنگ‌آمیزی اسید فاست به صورت ضعیف رنگ می‌گیرند دیده می‌شوند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

کلمات کلیدی

اسیدفاست، دیواره سلولی غنی از چربی، داخل سلولی، مشتق پروتئینی خالص شده (PPD)، مقاومت دارویی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت ضعیف، قویاً اسیدفاست و هوازی هستند.
- دیواره سلولی غنی از چربی ارگانیسم سبب مقاومت باکتری در برابر رنگ‌های سنتی، ضدعفونی‌کننده‌ها، دترجنت‌ها، آنتی‌بیوتیک‌های ضدباکتریایی شایع و پاسخ ایمنی میزبان می‌گردد.
- می‌تواند به صورت داخل سلولی در ماکروفاژها آلوئلی رشد کند.
- بیماری عمدتاً در نتیجه پاسخ میزبان به عفونت می‌باشد.

اپیدمیولوژی

- در سراسر جهان گسترده است، یک چهارم جمعیت جهان با این ارگانیسم عفونی شده‌اند.
- به طور کلی ۱۰/۴ میلیون مورد جدید بیماری هر سال ایجاد می‌شود و منجر به ۱/۶ میلیون مرگ می‌گردد.
- بیماری در چین، هند، اروپای شرقی، پاکستان و زیر صحرای آفریقا و آفریقای جنوبی شایع‌تر است.
- در سال ۲۰۱۶ در ایالات متحده آمریکا ۹۲۷۲ مورد جدید بیماری رخ داده است.
- جمعیت‌های در بالاترین خطر بیماری شامل بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی (به ویژه مبتلایان به عفونت HIV)، معتادین به الکل و دارو، افراد بی‌خانمان و کسانی که با بیماران مبتلا در تماس هستند، می‌باشند.
- انسان‌ها تنها مخزن طبیعی هستند.
- گسترش از فردی به فرد دیگر توسط آئروسل‌های عفونی اتفاق می‌افتد.

بیماری‌ها

- عفونت اصلی تنفسی است.
- گسترش به هر کدام از قسمت‌های بدن رخ می‌دهد و این حالت عمدتاً در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی دیده می‌شود.

تشخیص

- تست پوستی توبرکولین و تست‌های آزادسازی اینترفرون (IFN)-گاما شاخص‌های حساسی برای تماس با ارگانیسم‌ها هستند.
- روش میکروسکوپی و کشت حساس و اختصاصی هستند.
- تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک در جایی که کشت در دسترس نمی‌باشد و روش میکروسکوپی مناسب نیست، دارای اهمیت هستند.
- شناسایی اغلب با استفاده از پروب‌های ملکولی اختصاصی جنس، توالی‌یابی یا اسپکترومتری جرمی انجام می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان طولانی‌مدت با چندین دارو برای پیشگیری از گسترش سویه‌های مقاوم به دارو، نیاز است.
- ایزونیازید (INH)، اتامبوتول، پیرازینامید و ریفامپین برای مدت ۲ ماه و ادامه آن با INH و ریفامپین برای مدت ۴ تا ۶ ماه یا داروهای ترکیبی جایگزین استفاده می‌شود.
- پروفیلاکسی برای تماس با توبرکلوز می‌تواند شامل INH برای ۶ تا ۹ ماه یا ریفامپین به صورت روزانه برای ۴ ماه، پیرازینامید و اتامبوتول یا لووفلوکساسین برای مدت ۶ تا ۱۲ ماه باشد که پس از تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- ایمونوپروفیلاکسی با استفاده از باسیل گالمت گرین (BCG) در کشورهای اندومیک بیماری انجام می‌شود.
- کنترل بیماری از طریق نظارت فعال، مداخله پروفیلاکتیک و درمانی و پیگیری دقیق مورد بیماری صورت می‌گیرد.

مایکوباکتریوم لپره

کلمات کلیدی

اسیدفاست، جذام، غیر قابل کشت، تست پوستی.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت ضعیف و قویاً اسیدفاست هستند.
- دیواره سلولی غنی از لیپید است.
- قابل کشت بر روی محیط‌های مصنوعی نیست.
- بیماری عمدتاً در نتیجه پاسخ میزبان به عفونت ایجاد می‌شود.

اپیدمیولوژی

- کمتر از ۲۰۰۰۰۰ مورد جدید بیماری در سال ۲۰۱۶ گزارش شدند و اغلب موارد در هند، اندونزی و برزیل بود.
- در سال ۲۰۱۵ در ایالات متحده آمریکا ۱۷۸ مورد جدید بیماری گزارش شد.
- فرم لپروماتوز بیماری بسیار عفونی است اما فرم توبرکلوئید چنین نیست.
- گسترش از فردی به فرد دیگر از طریق تماس طولانی‌مدت با ترشحات تنفسی فرد آلوده درمان شده، اتفاق می‌افتد.

بیماری‌ها

- توبرکلوئید (پائوسی باسیلاری) و لپروماتوز (مولتی باسیلاری) اشکال بیماری جذام هستند.

تشخیص

- روش میکروسکوپی برای فرم لپروماتوز بیماری حساس است اما برای فرم توبرکلوئید حساس نمی‌باشد.
- تست پوستی برای تأیید فرم توبرکلوئید بیماری جذام نیاز است.
- کشت مفید نیست.

درمان، پیشگیری و کنترل

- فرم توبرکلوئید با ریفامپیسین و داپسون برای مدت ۶ ماه درمان می‌شود، کلوفازیمین به این رژیم برای درمان فرم لپروماتوز اضافه می‌شود و درمان برای حداقل ۱۲ ماه ادامه می‌یابد.
- بیماری از طریق شناسایی سریع و درمان افراد عفونی کنترل می‌گردد.

مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس

کلمات کلیدی

اسیدفاست، عفونت‌های ریوی، AIDS، پروفیلاکسی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های هوازی گرم مثبت ضعیف و قویاً اسیدفاست هستند.
- دیواره سلولی غنی از لیپید است.
- بیماری عمدتا در نتیجه پاسخ میزبان به عفونت اتفاق می‌افتد.

اپیدمیولوژی

- در سراسر جهان گسترده است اما بیماری عمدتاً در کشورهایی که بیماری سل کمتر شایع است دیده می‌شود.
- بیماری عمدتاً از طریق مصرف آب آلوده یا غذا کسب می‌شود. اعتقاد بر این است که تنفس آئروسل‌های عفونی نقش کوچکی در انتقال بازی می‌کنند.
- بیماران در بالاترین خطر بیماری شامل کسانی هستند که دارای ضعف سیستم ایمنی (بویژه بیماران مبتلا به AIDS) می‌باشند و کسانی که دارای بیماری ریوی طولانی‌مدت هستند.

بیماری‌ها

- بیماری شامل کلونیزاسیون بدون علامت، بیماری ریوی موضعی مزمن، ندول‌های منفرد، یا بیماری منتشر به ویژه در بیماران دارای سندروم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS)، می‌باشند.

تشخیص

- روش میکروسکوپی و کشت حساس و اختصاصی هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌ها برای دوره طولانی با کلاریترومایسین یا آزیترومایسین همراه با اتامبوتول و ریفابوتین درمان می‌شوند.
- پروفیلاکسی در بیماران مبتلا به AIDS که دارای تعداد سلول CD4 اندکی هستند با کلاریترومایسین یا آزیترومایسین یا ریفابوتین انجام می‌شود و چنین درمانی به میزان زیادی بروز بیماری را کاهش داده است.

نوکاردیا

کلمات کلیدی

اسیدفاست اصلاح شده، رشته‌ای، بیماری برونکوپولموناری یا پوستی، فرصت طلب.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های رشته‌ای گرم مثبت و اسید فاست نسبی هستند، دیواره سلولی دارای مایکولیک اسید است.
- هوازی اجباری بوده و می‌تواند روی اغلب محیط‌های غیرانتخابی باکتری‌ها، قارچی و مایکوباکتریایی رشد نماید با این وجود انکوباسیون طولانی‌مدت (۲ روز یا بیشتر) ممکن است مورد نیاز باشد.
- بیماریزایی با توانایی فرار باکتری از کشتار درون سلولی مرتبط است.
- کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز متابولیت‌های سمی اکسیژن (مانند پراکسید هیدروژن، سوپراکسید) را غیرفعال می‌کند.
- فاکتور طنابی از کشتار درون سلولی در فاگوسیت‌ها از طریق تداخل با ادغام فاگوزوم‌ها با لیزوزوم‌ها جلوگیری می‌کند.

اپیدمیولوژی

- در سراسر جهان در خاک غنی از مواد آلی گسترده است.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

- عفونت‌های درون‌زا از طریق تنفس (ریوی) یا ضربه نفوذکننده (پوستی) کسب می‌شوند.
- پاتوژن فرصت‌طلب عمدتاً سبب ایجاد بیماری در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی همراه نقص‌های سلول T (گیرندگان پیوند، بیماران مبتلا به بدخیمی‌ها، بیماران عفونی‌شده با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، بیماران دریافت کننده کورتیکواستروئیدها) می‌شود.

بیماری‌ها

- بیماری اولیه اغلب برونکوپولمونازی (مانند بیماری کاویتاری) یا عفونت‌های جلدی اولیه (مانند مایستوما، عفونت جلدی لنفاوی، سلولیت، آبسه‌های زیرجلدی) می‌باشند.
- انتشار اغلب به سیستم عصبی مرکزی (مانند آبسه‌های مغزی) یا جلد صورت می‌گیرد.

تشخیص

- روش میکروسکوپی هنگامی که ارگانیسم‌های اسیدفاست نسبی شاخه‌دار دیده شوند حساس و نسبتاً اختصاصی است.
- کشت آهسته بوده و نیاز به انکوباسیون برای مدت یک هفته است؛ محیط‌های انتخابی (مانند آگار عصاره مخمر شارکول بافری شده) ممکن است برای جداسازی *نوکاردیا* در کشت‌های مخلوط نیاز باشد.
- شناسایی در سطح جنس می‌تواند به وسیله ابزارهای میکروسکوپی و ماکروسکوپی (شاخه‌دار، باسیل‌های اسیدفاست ضعیف تشکیل‌دهنده کلونی‌هایی با هایف‌های هوایی) انجام شود.
- شناسایی در سطح جنس نیاز به آنالیز ژنومی برای اغلب ایزوله‌ها یا اسپکترومتری جرمی است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌ها با آنتی‌بیوتیک‌ها و مراقبت مناسب از زخم درمان می‌شوند.
- تری متوپریم - سولفامتوکسازول (TIM-SMX) به عنوان درمان تجربی اولیه برای عفونت‌های جلدی در بیماران دارای سیستم ایمنی نرمال استفاده می‌شود؛ درمان برای عفونت‌های شدید و عفونت‌های جلدی در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی باید شامل TMP-SMX به علاوه آمیکاسین، برای عفونت‌های ریوی و جلدی و TMP-SMX به علاوه ایمی‌پنم یا سفالوسپورین برای عفونت‌های سیستم عصبی باشد، درمان طولانی‌مدت (تا ۱۲ ماه) پیشنهاد می‌گردد.
- تماس با باکتری اجتناب‌ناپذیر است زیرا نوکاردیاها در همه جا حضور دارند.

جنس‌هایی که در این فصل مورد بحث قرار گرفته‌اند باسیل‌های گرم مثبت هوازی، فاقد اسپور و غیرمتحرک هستند که به صورت **اسید - فاست** رنگ می‌گیرند (یعنی مقاوم به رنگ‌بری با محلول‌های اسیدی ضعیف و قوی هستند) که این به دلیل وجود محیطی از زنجیره‌های طولانی اسیدهای مایکولیک در دیواره سلولی آنها است. این خصوصیت رنگ‌آمیزی مهم است زیرا تنها پنج جنس از باکتری‌های اسیدفاست از نظر بالینی مهم هستند (جدول ۱-۱۹). همه ارگانیسم‌های اسید فاست باکتری‌های نسبتا کندرشدی بوده و نیاز به انکوباسیون برای مدت ۲ تا ۷ روز (*نوکاردیا*، *رودوکوکوس*، *گرودونه*، *تسوکامورلا*) تا یک ماه یا بیشتر (*مایکوباکتری‌ها*) دارند. در حال حاضر بیش از ۴۵۰ گونه از باکتری‌های اسید فاست شناسایی شده‌اند. با این وجود تعدادی که به طور معمول با بیماری انسان مرتبط هستند نسبتاً محدود می‌باشد (جدول ۲-۱۹). طیف عفونت‌های مرتبط با جنس‌های اسید فاست گسترده بوده و شامل کلونیزاسیون بی‌اهمیت، عفونت‌های جلدی، بیماری ریوی، عفونت‌های سیستمیک و عفونت‌های فرصت‌طلب می‌باشند. در این فصل روی *مایکوباکتری‌ها* و *نوکاردیا* تأکید خواهد شد زیرا اینها شایع‌ترین باکتری‌های اسید فاست مسئول بیماری در انسان هستند.

جدول ۱-۱۹ . طبقه‌بندی باکتری‌های اسیدفاست انتخابی بیماریزا برای انسان

ارگانیسم	ریشه تاریخی
مایکوباکتریوم (*Mycobacterium*)	*myces* به معنی یک قارچ، *bacterion* به معنی باسیل کوچک (باسیل شبه قارچ).
مایکوباکتریوم آبسسوس (*M. abscessus*)	*abscessus* از کلمه آبسه گرفته شده است، (سبب تشکیل آبسه می‌گردد).
مایکوباکتریوم آویوم (*M. avium*)	*avis* از کلمه پرندگان گرفته شده است،(سبب بیماری شبه توبرکلوزیس در پرندگان می‌شود).
مایکوباکتریوم چلونه ای (*M. chelonae*)	*chelone* به معنی لاک پشت (اشاره به منشاء اولیه ارگانیسم دارد).
مایکوباکتریوم فورچئیتوم (*M. fortuitum*)	*fortuitum* به معنی تصادفی، اتفاقی (اشاره به این واقعیت دارد که این یک پاتوژن فرصت طلب می‌باشد).
مایکوباکتریوم هموفیلوم (*M. haemophilum*)	*haema* به معنی خون، *philos* به معنی دوست داشتن (دوست دار خون، اشاره به این واقعیت دارد که برای رشد در محیط آزمایشگاه، نیاز به خون یا *hemin* دارد).
مایکوباکتریوم اینتراسلولار (*M. intracellulare*)	*intra* به معنی درون، *cella* به معنی اتاق کوچک، (درون سلول‌ها، اشاره به موقعیت درون سلولی مایکوباکتریوم‌ها دارد).
مایکوباکتریوم کانزاسی (*M. kansasii*)	*kansasii* از کلمه کانزاس گرفته شده است (جایی که در ابتدا ارگانیسم ایزوله شده است).
مایکوباکتریوم لپره (*M. leprae*)	*lepra* از کلمه لپروسی گرفته شده است (عامل لپروسی).
مایکوباکتریوم مارینوم (*M. marinum*)	*marinum* از کلمه دریا گرفته شده است (باکتری با آب تازه آلوده و آب‌های شور آلوده مرتبط می‌باشد).
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*M. tuberculosis*)	*tuberculum* به معنی یک تورم کوچک یا توبرکل، *osis* به معنی مشخص شده به وسیله (مشخص شده بوسیله توبرکل‌ها، اشاره به تشکیل توبرکل‌ها درون ریه‌های بیماران مبتلا دارد).
نوکاردیا (*Nocardia*)	پس از دامپزشک فرانسوی بنام Edmond Nocard نامگذاری شد.
رودوکوکوس (*Rhodococcus*)	*rhodo* به معنی گل سرخ یا به رنگ قرمز، *coccus* به معنی توت (کوکوس قرمز رنگ).
گوردونه (*Gordonia*)	پس از میکروبیولوژیست آمریکایی Ruth Gordon نامگذاری گردید.
تسوکامورلا (*Tsukamurella*)	به افتخار میکروبیولوژیست ژاپنی، Michio Tsukamura،کسی که برای نخستین بار جدا سازی اولیه این جنس را شرح داد، نامگذاری شد.

فیزیولوژی و ساختار مایکوباکتریوم‌ها

باکتری‌ها در جنس *مایکوباکتریوم* بر اساس (۱) خاصیت اسید فاستی آن‌ها، (۲) وجود **اسیدهای مایکولیک** دارای ۷۰ تا ۹۰ کربن، و (۳) مقدار بالای (۶۱ تا ۷۱ درصد در هر مول) گوانین بعلاوه سیتوزین (G+C) در دی اکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) آن‌ها، طبقه‌بندی می‌شوند. مایکوباکتریوم‌ها دارای **دیواره سلولی غنی از لیپید**

جدول ۲-۱۹ . طبقه‌بندی مایکوباکتریوم‌های انتخاب شده بیماریزا برای انسان‌ها

ارگانیسم	بیماریزایی	فراوانی در ایالات متحده
مایکوباکتریوم توبر کلوزیس کمپلکس (*M. tuberculosis complex*)		
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*M. tuberculosis*)	به شدت بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم لپره (*M. leprae*)	به شدت بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم آفریکانوم (*M. africanum*)	به شدت بیماریزا	نادر
مایکوباکتریوم بوویس (*M. bovis*)	به شدت بیماریزا	نادر
مایکوباکتریوم بوویس سویه BCG سویه باسیل کالمت گرین	گاهی اوقات بیماریزا	نادر
مایکوباکتریوم‌های غیر توبر کلوزیسی کند رشد (*Slow-Growing Nontuberculous Mycobacteria*)		
مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس (*M. avium* complex)	معمولا بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم کانزاسی (*M. kansasii*)	معمولا بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم مارینوم (*M. marinum*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم سیمیه (*M. simiae*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم زولگایی (*M. szulgai*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم جناونس (*M. genevense*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم هموفیلوم (*M. haemophilum*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم مالموئنس (*M. malmoense*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم اولسرنس (*M. ulcerans*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم اسکروفولاسئوم (*M. scrofulaceum*)	گاهی اوقات بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکتریوم گزنوپی (*M. xenopi*)	گاهی اوقات بیماریزا	غیر شایع
مایکوباکترهایوم‌های غیر توبر کلوزیسی تند رشد (*Rapidly Growing Nontuberculous Mycobacteria*)		
مایکوباکتریوم آبسسوس (*M. abscessus*)	گاهی اوقات بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم چلونه‌ای (*M. chelonae*)	گاهی اوقات بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم فورچئیتوم (*M. fortuitum*)	گاهی اوقات بیماریزا	شایع
مایکوباکتریوم موکوژنیکوم (*M. mucogenicum*)	گاهی اوقات بیماریزا	شایع
نوکاردیا (*Nocardia*)		
نوکاردیا سیریاسی جئورجیکا (*N.cyriacigeorgica*)	معمولا بیماریزا	شایع
نوکاردیا فارسینیکا (*N.farcinica*)	معمولا بیماریزا	شایع
نوکاردیا آبسه‌سوس (*N.abscessus*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
نوکاردیا بیژیجنسیس (*N.beijingensis*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
نوکاردیا برازیلینسیس (*N.brasiliensis*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
نوکاردیا نووا (*N.nova*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
نوکاردیا اوتیتی دیسکاواریوم (*N.otitidiscaviarum*)	معمولا بیماریزا	غیر شایع
گونه‌های نوکاردیا	گاهی اوقات بیماریزا	نادر
رودوکوکوس اکوئی (*Rhodococcus equi*)	معمولا بیماریزا	شایع
گونه‌های گوردونه	گاهی اوقات بیماریزا	نادر
گونه‌های تسوکارمورلا	گاهی اوقات بیماریزا	نادر

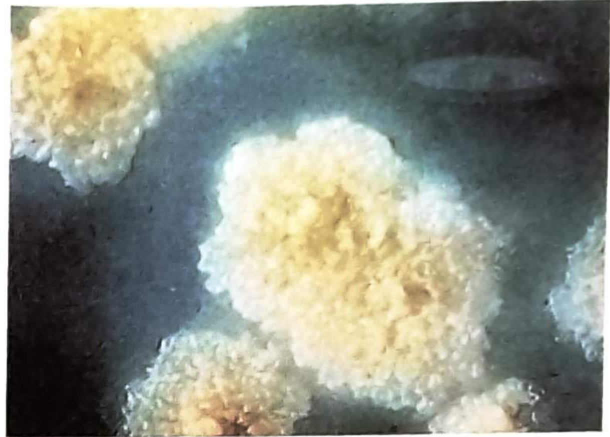
(Lipid-rich Cell Wall) پیچیده هستند. این دیواره سلولی مسئول بسیاری از ویژگی‌های اختصاصی این باکتری‌ها می‌باشد (مثلاً خاصیت اسید-فاستی، رشد آهسته، مقاومت نسبت به دترجنت‌ها، مقاومت به آنتی بیوتیک‌های ضد باکتریایی متداول، مقاومت به پاسخ ایمنی میزبان، خاصیت آنتی‌ژنی). پروتئین‌های مرتبط با دیواره سلولی از نظر بیولوژیکی آنتی‌ژن‌های مهمی هستند که پاسخ ایمنی سلولی بیمار را برمی‌انگیزند. فرآورده‌های استخراج شده و نسبتا خالص شده این مشتقات پروتئینی (مشتقات پروتئینی خالص (Purified Protein Derivatives [PPDs]) به عنوان معرف‌های تست پوستی برای سنجش تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به کار می‌روند.

خصوصیات رشد و مورفولوژی کلونی به منظور طبقه‌بندی اولیه مایکوباکتریوم‌ها استفاده می‌شوند. همان‌طور که پیشتر ذکر شد، *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* و گونه‌های بسیار نزدیک وابسته در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس کمپلکس باکتری‌های کند رشدی می‌باشند. کلونی‌های این مایکوباکتریوم‌ها یا فاقد پیگمان و یا کاهی رنگ می‌باشند (شکل ۱-۱۹). مایکوباکتریوم‌های دیگر که هم اکنون به آن‌ها مایکوباکتریوم‌های غیر توبرکلوزی (Nontuberculous Mycobacteria) یا NTM گفته می‌شود در اصل توسط رانیون و بر اساس سرعت رشد آن‌ها و تولید پیگمان طبقه‌بندی شدند (جدول ۲-۱۹ را مشاهده کنید). مایکوباکتریوم‌های پیگمان دار کاروتنوئیدهای به شدت زرد رنگ تولید می‌نمایند، که ممکن است بوسیله برخورد با نور (ارگانیسم‌های فوتوکروموژنیک، شکل ۲-۱۹) تحریک شوند و یا در عدم حضور نور (ارگانیسم‌های اسکوتوکروموژنیک) تولید گردند. طرح طبقه‌بندی رانیون (Runyon classification) برای NTM شامل چهار گروه بود: فوتوکروموژن‌های (Photochromogens) کند رشد (برای مثال مایکوباکتریوم کانزاسی و مایکوباکتریوم مارینوم)، اسکوتوکروموژن‌های (Schotochromogens) کند رشد (برای مثال *مایکوباکتریوم گوردونه* که یک غیر بیماریزای ایزوله شده به طور شایع، می‌باشد)، مایکوباکتریوم‌های فاقد پیگمان کند رشد (برای مثال *مایکوباکتریوم آویوم* و *مایکوباکتریوم اینتراسلولار*) و مایکوباکتریوم‌های تند رشد (برای مثال *مایکوباکتریوم فورچئیتوم*، *مایکوباکتریوم چلونه‌ای*، *مایکوباکتریوم آبسسوس*، *مایکوباکتریوم موکوژنیکوم*) در حال حاضر روش‌های به منظور شناسایی و تشخیص سریع مایکوباکتریوم‌ها استفاده می‌شود، که این طرح را کم اهمیت‌تر ساخته است. با این وجود، یک مایکوباکتریوم دارای پیگمان یا تند رشد هیچ گاه نباید با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* اشتباه گرفته شود.

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

بیماریزایی و ایمنی

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یک پاتوژن درون سلولی است که توانایی ایجاد عفونت مادام العمر را دارد. حفظ پایداری عفونت بدون پیشرفت به سمت بیماری به تعادل مناسب بین رشد باکتری‌ها و تنظیم ایمونولوژیک بستگی دارد. در هنگام تماس، *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به راه‌های هوایی تنفسی وارد می‌شود و ذرات عفونتی کوچک به درون آلوئل‌ها وارد می‌گردند در آنجا توسط *ماکروفاژهای آلوئلی* فاگوسیتوز می‌شوند. برخلاف بسیاری از باکتری‌های فاگوسیتوز شده، مایکوباکتریوم *توبرکلوزیس* از ادغام فاگوزوم و لیزوزوم جلوگیری می‌کند (به وسیله مهار مولکول پل زننده اختصاصی به نام اوتوآنتی‌ژن اندوزومال اولیه ۱ (Early Endosomal Autoantigen 1 [EEA1]). در همین زمان، فاگوزوم قادر است با دیگر وزیکول‌های درون سلولی آمیخته شود و اجازه دسترسی به مواد غذایی و تسهیل تکثیر درون واکوئلی را فراهم می‌سازد. با غیر فعال نمودن اکسیدان‌هایی که تشکیل شده‌اند، باکتری‌های فاگوسیتوز شده نیز می‌توانند از کشتار ماکروفاژی میانجگری شونده به وسیله واسطه‌های نیتروژنی فعال که بین اکسید نیتریک و آنیون‌های سوپراکسید شکل گرفته‌اند، فرار نمایند. بنابراین در این حالت باکتری‌ها می‌توانند از سیستم ایمنی فرار نموده و تکثیر شوند. با این حال در پاسخ به عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ماکروفاژها اینترلوکین-۱۲ (IL-12) و فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا (TNF-α) را ترشح می‌نمایند. این سایتوکین‌ها با فراخوانی سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) به محل ماکروفاژهای عفونی، شامل تمایز سلول‌های T به سلول‌های TH1 (سلول‌های T کمکی) و به دنبال آن



شکل ۱-۱۹. کلونی‌های *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* روی محیط لوونشتاین-جنسن پس از ۸ هفته از انکوباسیون.



شکل ۲-۱۹. کلونی‌های مایکوباکتریوم کانزاسی روی محیط میدل بروک آگار؛ یک روز پس از در معرض نور بودن، پیگمان تشکیل می‌شود.

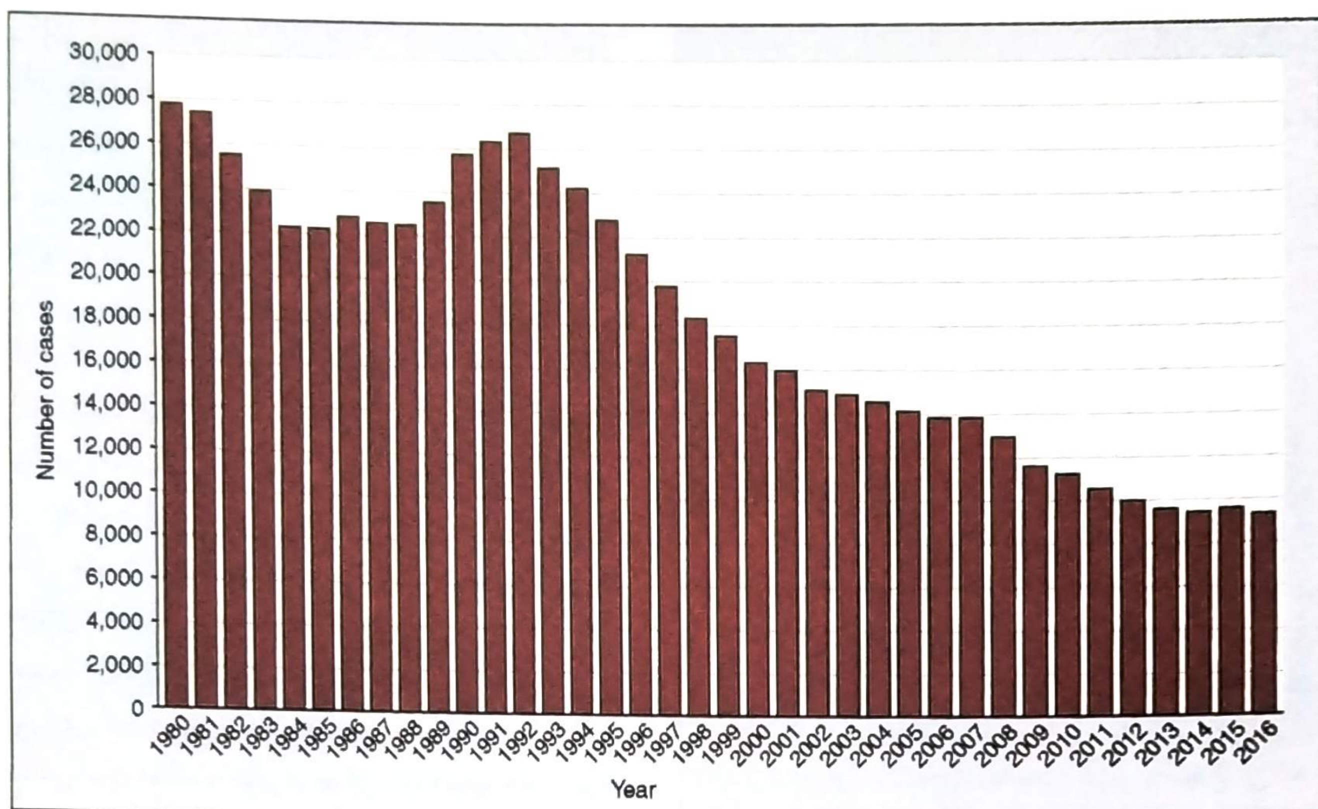
ترشح **اینترفرون گاما (IFN-γ)**، التهاب موضعی را افزایش می‌دهند. در حضور IFN-γ ، ماکروفاژهای آلوده شده فعال شده‌اند و منجر به افزایش ادغام فاگوزوم- لیزوزوم و کشتار داخل سلولی می‌شوند. علاوه بر این، TNF-α تولید اکسید نیتریک و واسطه‌های نیتروژنی فعال وابسته را تحریک می‌نماید و منجر به افزایش کشتار داخل سلولی می‌گردد. بیمارانی با تولید IFN-γ یا TNF-α کاهش یافته، یا کسانی که در گیرنده‌های این سایتوکین‌ها نقص دارند، در خطر بالای ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریومی شدید هستند.

کارآیی حذف باکتریایی تا حدودی به اندازه کانون عفونت بستگی دارد. ماکروفاژهای آلوئلی، سلول‌های اپی‌تلوئید و **سلول‌های غول پیکر لانگ‌هانس (Langhans Giant Cells)** (سلول‌های اپیتلوئیدی به هم متصل شده) همراه با مایکوباکتریوم‌های داخل سلولی، هسته مرکزی یک توده نکروتیک را تشکیل می‌دهند که به وسیله یک دیواره متراکم از CD4، CD8، و سلول‌های NK T و ماکروفاژها احاطه شده است. این ساختار یعنی **گرانولوما (Granuloma)**، از گسترش بیشتر باکتری‌ها جلوگیری می‌کند. اگر در زمانی که ماکروفاژها تحریک می‌شوند بار آنتی‌ژنی کمی وجود داشته باشد، گرانولوما کوچک بوده و باکتری‌ها با حداقل صدمه بافتی تخریب می‌شوند، در صورتی که باکتری‌های فراوانی وجود داشته باشند، گرانولوماهای نکروتیک بزرگ یا پنیری با فیبرین در بر گرفته می‌شوند که به طور موثری باکتری را از کشتار ماکروفاژی حفاظت می‌کند. باکتری‌ها می‌تواند در این مرحله به صورت خفته باقی بمانند و یا می‌توانند سال‌ها بعد، هنگامی که پاسخ دهی ایمونولوژیک بیماران در نتیجه سن بالا یا بیماری سرکوب کننده سیستم ایمنی یا درمان کاهش می‌یابد، دوباره فعال شوند. این پروسه دلیل این مسئله است که چرا بیماری ممکن است تا انتهای عمر در بیمارانی که با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* تماس داشته‌اند، آشکار نشود.

اپیدمیولوژی

اگر چه توبرکلوزیس می‌تواند در پریمات‌ها و حیوانات آزمایشگاهی نظیر خوکچه هندی ایجاد شود، امّا **انسان‌ها تنها مخزن طبیعی (Natural Reservoir)** می‌باشند. این بیماری بوسیله تماس نزدیک شخص به شخص از طریق استنشاق آئروسل‌های عفونی انتشار می‌یابد. ذرات بزرگ در سطوح مخاطی به دام می‌افتند و توسط عمل مژه‌ای درخت تنفسی برداشت می‌شوند. در عین حال، ذرات کوچک که حاوی یک تا سه باسیل توبرکل می‌باشند می‌توانند به فضاهای آلوئلی دست یابند و عفونت را ایجاد کنند.

سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمین می‌زند که یک چهارم جمعیت جهان به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* آلوده می‌باشند و ۴۶۰۰۰۰ بیماری پیشرفته ناشی از سویه‌های مقاوم به چند دارو رخ داده است. در سال ۲۰۱۶ در واقع ۱۰/۴ میلیون مورد جدید توبرکلوزیس و ۱/۶ میلیون مرگ رخ داده است. تلاش‌های متمرکز برای حذف توبرکلوزیس، این بیماری سبب مرگ در جهان می‌شود. نواحی با بالاترین میزان بروز بیماری شامل چین، هند، اروپای شرقی، پاکستان، زیر صحرای آفریقا و آفریقای جنوبی هستند. در ایالات



شکل ۳-۱۹. ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در ایالات متحده، ۲۰۱۶-۱۹۸۰.

متحده، شیوع توبرکلوزیس به طور یکنواختی از سال ۱۹۹۲ کاهش یافته است (شکل ۳-۱۹). در سال ۲۰۱۶ کلاً ۹۹۷۲ مورد بیماری گزارش شد (۲/۹ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر) که تقریبا بیشتر از ۷۰ درصد عفونت‌ها در افراد متولد شده در خارج است. دیگر جمعیت‌های که در معرض خطر بالای بیماری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هستند، افراد بی‌خانمان، مصرف کنندگان الکل و مواد مخدر، زندانیان و افراد مبتلا به ویروس نقص سیستم ایمنی انسان (HIV) هستند. از آن جایی که ریشه کنی بیماری در این بیماران دشوار است، انتشار این عفونت به دیگر جمعیت‌ها شامل کارمندان مراقبت بهداشت یک مشکل بهداشتی عمومی مهم را مطرح می‌کند. این موضوع به ویژه در مورد *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مقاوم به دارو حقیقت دارد زیرا بیمارانی که درمان ناکافی دریافت می‌کنند، ممکن است به مدت طولانی عفونی باقی بمانند.

بیماری‌های بالینی

با وجود این که بیماری سل می‌تواند هر عضوی را درگیر نماید، بیشتر عفونت‌ها در بیماران دارای ایمنی طبیعی محدود به ریه‌ها می‌باشند. کانون ریوی اولیه در محدوده میانی و یا تحتانی ریه است، جایی که باسیل سل می‌تواند آزادانه تکثیر پیدا نماید. ایمنی سلولی بیمار فعال شده و تکثیر مایکوباکتریومی در بیشتر بیماران ظرف مدت ۳ یا ۶ هفته پس از تماس به ارگانیسم متوقف می‌شود. حدودا ۵ درصد بیماران برخورد کرده با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به سمت بیماری فعال ظرف ۲ سال پیشرفت نموده، و ۵ درصد افراد بیماری را مدت‌ها بعد در زندگی تجربه می‌کنند.

احتمال این که عفونت به سمت بیماری فعال پیشرفت نماید، بستگی به هر دو یعنی دوز عفونی و وضعیت ایمنی بیمار دارد. برای مثال، بیماری فعال ظرف ۱ سال از تماس در تقریبا ۱۰ درصد بیماران مبتلا به ویروس HIV و دارای

شمارش سلول CD4 T پایین پیشرفت می‌کند، معمولا قبل از آغاز دیگر عفونت‌های فرصت طلب ظاهر می‌شود، دو برابر احتمال انتشار به جایگاه‌های خارج ریوی وجود دارد و می‌تواند به سرعت تا حد مرگ پیشروی کند (مورد بالینی ۱-۱۹). علاوه بر این توبرکلوزیس عامل منجرشونده به مرگ در بیماران عفونی‌شده با HIV است. از آنجایی که این بیماران دارای ایمنی تضعیف‌شده هستند، علی‌رغم انتشار گسترده باکتری‌ها، بیماران معمولاً به صورت بدون علامت بوده و بیماری تحت بالینی و رادیوگرافی قفسه سینه منفی است.

علائم و نشانه‌های بالینی توبرکلوزیس بیان کننده محل عفونت است و بیماری اولیه معمولا محدود به مجرای تنفسی تحتانی می‌باشد. بیماری در آغاز موذیانه است. بیماران به طور تیپیک شکایات غیر اختصاصی از بیقراری، کاهش وزن، سرفه و عرق‌های شبانه دارند. خلط ممکن است اندک یا خونی و چرکی باشد. تولید خلط همراه با هموپتزی ناشی از تخریب بافتی می‌باشد (برای مثال **بیماری کاویتاری [Cavitary Disease]**). تشخیص بالینی توسط (۱) شواهد رادیوگرافی از بیماری ریوی (شکل ۴-۱۹)، (۲) واکنش تست پوستی مثبت، و (۳) شناسایی آزمایشگاهی مایکوباکتریوم با میکروسکوپ و یا در کشت‌ها، تایید می‌شود. یک یا هر دو لوب فوقانی ریه‌ها معمولا در بیماران با بیماری فعال درگیر می‌شوند که شامل پنومونی یا شکل آبسه و حفره می‌باشد.

توبرکلوزیس خارج ریوی در نتیجه گسترش خونی باسیل‌ها در طی فاز اولیه تکثیر می‌تواند رخ دهد. ممکن است هیچ شواهدی از بیماری ریوی در بیماران مبتلا به **توبرکلوزیس منتشر (Disseminated Tuberculosis)** وجود نداشته باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص ایمنی

تست سنتی مورد استفاده جهت ارزیابی پاسخ بیمار به تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، **تست پوستی توبرکولین (Tuberculin Skin Test)** می‌باشد (کادر ۱-۹۱). واکنش مجدد نسبت به تزریق داخل جلدی آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریومی (PPD) می‌تواند میان افراد آلوده و غیر آلوده، با یک واکنش مثبت که معمولا ۳ تا ۴ هفته پس از تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بوجود می‌آید، افتراق دهد. در بیشتر بیماران تنها مدرک عفونت با مایکوباکتریوم، واکنش تست پوستی مثبت دائمی و علامت رادیوگرافی از گرانولوماهای کلسیفه شده در ریه‌ها و دیگر ارگان‌ها می‌باشد. در این تست، میزان معینی از آنتی‌ژن (۵ واحد توبرکولین از PPD) به درون لایه اینترادرمال (Intradermal) پوست بیمار تلقیح می‌شود. واکنش تست پوستی (بوسیله قطر منطقه سفتی تعریف می‌شود) ۴۸ ساعت بعد اندازه‌گیری می‌شود. بیماران مبتلا به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*، در صورتی که آنرژیک (Anergic) باشند، ممکن است هیچ پاسخی نسبت به تست پوستی توبرکولین نشان ندهند (غیر واکنش دهنده به آنتی‌ژن‌ها، به ویژه بیماران مبتلا به HIV واقعی)، بنابراین آنتی‌ژن‌ها کنترل باید همیشه با تست‌های توبرکولین استفاده شوند. علاوه بر این، افراد کشورهایی که در آنجا واکسیناسیون با *مایکوباکتریوم بوویس* ضعیف شده (**باسیل کالمت-گرین Bacille Calmette-Guerin [BCG]**) به شکل گسترده انجام می‌شود، یک واکنش تست پوستی مثبت خواهند داشت از اینرو این تست مفید نیست.

مورد بالینی ۱-۱۹. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به دارو.

خطر توبرکلوزیس فعال در افراد مبتلا به HIV عمدتا افزایش می‌یابد. متاسفانه، این مشکل به دلیل گسترش سویه‌های *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مقاوم به دارو در این جمعیت پیچیده شده است. این مطلب توسط Gandhi و همکارانش، که شیوع توبرکلوزیس در آفریقای جنوبی از ژانویه سال ۲۰۰۵ تا مارچ سال ۲۰۰۶ را مطالعه نمودند به تصویر کشیده شده است. آن‌ها ۴۷۵ بیمار که با کشت، توبرکلوزیس در آن‌ها تائید شده بود را شناسایی نمودند که ۳۹ درصد آن‌ها سویه‌های مقاوم به چند دارو (MDR TB) و ۶ درصد آن‌ها سویه‌های به طور وسیع مقاوم به دارو (XDR TB) داشتند. تمامی بیماران با XDR TB همزمان به HIV نیز مبتلا بودند و ۹۸ درصد این بیماران مردند. شیوع بالای MDR TB و تکامل XDR TB یک سری چالش جدی برای برنامه‌های درمانی توبرکلوزیس و تاکید بر نیاز برای تست‌های تشخیصی سریع را مطرح می‌کند.

HIV، ویروس نقص ایمنی انسان؛ MDR TB، توبرکلوزیس مقاوم به دارو؛ XDR TB، توبرکلوزیس بطور وسیع مقاوم به دارو.



شکل ۴-۱۹. توبرکلوزیس ریوی.

آزمایش‌های سنجش ترشح اینترفرون-گاما (Release Assays IFN-γ) در in vitro بـه عنوان یک جایگزین برای تسـت پوسـتی PPD معرفی شـده‌اند. در این تست‌ها از ایمونواسـی‌ها برای اندازه‌گیری اینترفرون-گاما تولید شده توسط سلول‌های T حساس شـده که توسط آنتی‌ژن‌های *مایکوباکتریـوم توبرکلوزیس* تحریک شـده اند، اسـتفاده می‌شـود. در صورتی که شـخص قبلا به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* آلوده شـده باشـد، در معرض قـرار گرفتن سـلول‌های T حسـاس شـده موجود در خـون کامل با آنتی‌ژن‌های اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، منجر به تولید IFN-γ می‌شـود. آزمایش‌های اولیه که از PPD به عنوان آنتی‌ژن تحریک کننده استفاده کرده‌اند، با آزمایش‌های نسل دوم که از آنتی‌ژن‌های اختصاصی‌تر **(از قبیل هدف ۶ آنتی‌ژنیک ترشـح شده اولیه (Early Secreted Antigenic Target 6 [ESAT-6]**، **پروتئین ۱۰ فیلتراسـیون کشـت (Culture Filtrate Protein 10 [CFP-10]**) اسـتفاده می‌نماینـد، جایگزین شـده‌اند و می‌تواننـد جهت افتراق عفونت‌هـای ناشـی از *مایکوباکتریـوم توبرکلوزیـس* و واکسیناسیون با BCG استفاده گردند. این تست‌ها حساس و بسیار اختصاصی هستند.

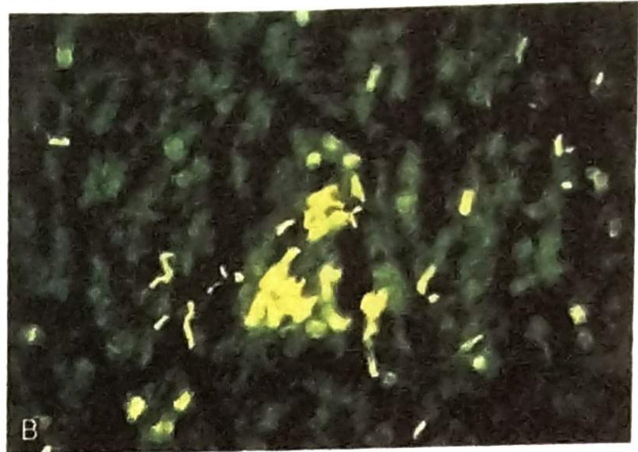
میکروسکوپی

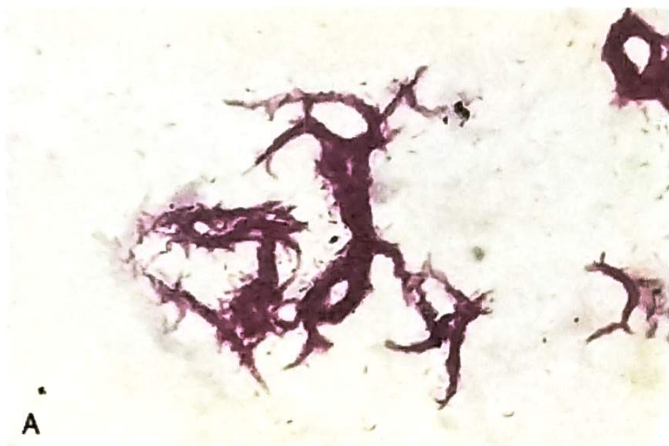
مشـاهده میکروسـکوپی باکتری‌های اسـید فاست در نمونه‌هـای بالینی سـریع‌ترین راه بـرای تایید بیماری مایکوباکتریومـی اسـت. نمونه بالینی با کربول فوشـین

کادر ۱-۱۹. تشخیص آزمایشگاهی بیماری مایکوباکتریومی

تشخیص ایمونولوژیک
تست پوستی توبرکولین. آزمایش‌های سنجش ترشح IFN-γ.
میکروسکوپی
رنگ‌آمیزی زیل-نلسون (اسید-فاست گرم (Hot Acid–fast)). رنگ‌آمیزی کینیون (اسید- فاست سرد (Cold Acid–fast)). رنگ‌آمیـزی اسید-فاسـت فلوروکـروم ترانـت (Truant Fluorochrome Acid–fast).
تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک
تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک.
کشت
محیط‌های بر پایه آگار یا تخم مرغ. محیط‌های بر پایه آبگوشت.
شناسایی
خصوصیات مورفولوژیک. واکنش‌های بیوشیمیایی. آنالیز لیپیدهای دیواره سلولی. پروب‌های اسید نوکلئیک. اسپکترومتری جرمی توالی یابی اسید نوکلئیک.

(**روش‌های کینیـون (Kinyoun)** یا **زیل-نلسـون (Ziehl-Neelsen)**) یا رنگ‌های اورامین-رودامین فلوروسنت (**روش فلوروکـروم ترانـت (Truant Flurochrom Method)**) رنگ‌آمیزی می‌شـود و با یک محلول اسید- الکل (Acid–alcohol) رنگ بری می‌شود و سپس یک رنگ زمینه اضافه می‌گردد. نمونه‌ها با یک میکروسکوپ نوری یا، در صورتی که رنگ‌های فلوروسنت استفاده شده اند، یک میکروسکوپ فلورسنت بررسی می‌شوند (شکل ۵-۱۹). **روش فلوروکروم (Flurochrome Method)** حسـاس‌ترین روش، است زیرا نمونه می‌تواند سـریعا زیـر بزرگنمایی کم بـرای مناطق فلورسنت بررسی شود و سـپس وجود باکتری‌های اسید-فاست با بزرگنمایی بالاتر می‌تواند تایید گردد.





شکل ۵-۱۹. رنگ‌آمیزی اسید فاست *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*. **A**، رنگ‌آمیزی شده با کربول فوشین با استفاده از روش کینیون. **B**، رنگ‌آمیزی شده با رنگ‌های فلوروسنت اورامین و رودامین با استفاده از روش فلوروکروم ترانت.

تقریبا در نیمی از تمام نمونه‌های کشت مثبت باکتری‌های اسید-فاست بوسیله میکروسکوپ دیده می‌شوند اگرچه این تفاوت فوق‌العاده برپایه مهارت فرد میکروسکوپیست دارد. حساسیت این تست برای (۱) نمونه‌های دستگاه تنفسی (خصوصا از بیمارانی با علامت رادیوگرافی کاویتیشن)، و (۲) نمونه‌هایی که مایکوباکتریوم‌های بسیاری در کشت ایزوله شده‌اند، بالا است. بنابراین یک واکنش رنگ‌آمیزی اسید-فاست مثبت حکایت از عفونت‌زایی بالاتری دارد. اختصاصیت تست هنگامی که با دقت انجام شود بیشتر از ۹۵ درصد می‌باشد. علی‌رغم اجرای آنالیتکال عالی میکروسکوپ اسید - فاست این تست در بسیاری از کشورهای دارای منابع محدود که در آنها توبرکلوزیس گسترده است مورد بحث می‌باشد.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

تست‌های تجاری تکثیر اسیدنوکلئیک (به ویژه تست‌های واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز [PCR]) مقبولیت گسترده‌ای را به عنوان یک تست تشخیصی انتخابی برای توبرکلوزیس کسب کرده‌اند. علی‌رغم قیمت بالای تست، سازمان‌های غیردولتی سوبسید زیادی به این تست‌ها اختصاص می‌دهند تا تشخیص‌های بسیار حساس و سریع را به کشورهای بسیار نیازمند که در آنها تست میکروسکوپی نادرست بوده و کشت غیرقابل انجام است وارد نمایند. شناسایی مقاومت به ریفامپین و یا ایزونیازید در برخی تست‌ها لحاظ شده است بنابراین آنها هم امکان شناسایی سریع مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و هم راهنمایی درمان ضدمیکروبی را فراهم می‌سازند.

هم اکنون تلاش زیادی انجام می‌شود تا از تشخیص‌های برپایه اسید نوکلئیک برای توالی یابی همه ژنوم با هدف هم تشخیص سریع مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در نمونه‌های بالینی و هم شناسایی جامع ژن‌های مقاومت ضدمیکروبی استفاده شود. هدف از این کار برطرف کردن نیاز به کشت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در کشت با هدف انجام تست‌های حساس آنتی‌بیوتیکی می‌باشد. در حال حاضر این دستاورد برای جلوگیری از درمان با داروهای که مقاومت به آنها مشخص شده و انتخاب اولین خط درمانی برای مواردی که ژن‌های مقاومت مشاهده نشده است استفاده می‌گردد.

این را باید بدانیم که بیماری مایکوباکتریومی که توسط NTM ایجاد می‌شود با این آزمایش‌ها قابل شناسایی نخواهد بود بنابراین از تست‌های تکمیلی باید در کشورهایی که در آنها عفونت‌های NTM شایع است (مثلاً ایالت متحده آمریکا، اروپای غربی) استفاده شود.

کشت

مایکوباکتریوم‌هایی که موجب بیماری ریوی می‌شود، بویژه در بیماران با نشانه‌هایی از کاویتیشن، در ترشح دستگاه تنفسی فراوان هستند (برای مثال 10^8 باسیل در هر میلی لیتر یا بیشتر). به دست آوردن ارگانیسم‌ها از بیمارانی که نمونه‌های دستگاه تنفسی اول صبح آن‌ها برای ۳ روز متوالی جمع‌آوری شده باشد، واقعا قابل اطمینان

است، با این وجود، جداسازی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* و گونه‌های NTM از دیگر نواحی در بیماران با بیماری منتشر شده (برای مثال مجرای ادراری تناسلی، بافت‌ها، مایع مغزی نخاعی) دشوارتر است. در این گونه موارد، نمونه‌های اضافی می‌بایست برای کشت جمع‌آوری شوند و حجم وسیعی از مایع یا بافت باید فرآوری گردد.

رشد مایکوباکتریوم در محیط آزمایشگاه براساس این واقعیت که بیشتر ایزوله‌ها رشد آهسته‌ای دارند و می‌توانند توسط باکتری‌های تند رشدی که به صورت نرمال افراد را کلونیزه می‌کنند پوشیده شوند، پیچیده می‌باشد. بنابراین نمونه‌هایی نظیر خلط در ابتدا با یک ماده از بین برنده آلودگی (مثلا هیدروکسید سدیم ۲ درصد (2% Sodium Hydroxide)) برای از بین بردن ارگانیسم‌هایی که می‌توانند نتایج را دچار سردرگمی نمایند، تیمار می‌شوند. مایکوباکتریوم‌ها می‌توانند عمل قلیایی مختصر که باکتری‌های تند رشد را می‌کشد، تحمل کنند و جداسازی انتخابی مایکوباکتریوم را مقدور سازند. آلودگی زدایی طولانی نمونه‌ها سبب از بین رفتن مایکوباکتریوم‌ها می‌گردد. بنابراین هنگامی که نمونه‌هایی که بصورت طبیعی استریل، هستند آزمایش می‌شوند و یا هنگامی که گمان می‌رود تعداد مایکوباکتریوم‌ها اندک است، این روش نباید استفاده شود.

هنگامی که نمونه‌ها بر روی محیط بر پایه تخم مرغ (مثلا لونشتاین جانسن (Lowenstein-Jensen)) و بر پایه آگار (مثلا میدل بروک (Middlebrook)) تلقیح می‌شدند، برای شناسایی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* ۴ هفته یا بیشتر زمان صرف می‌شد. با این وجود، این زمان از طریق استفاده از کشت‌های مایع فرموله شده اختصاصی که سبب رشد سریع بیشتر مایکوباکتریوم‌ها می‌شوند، این زمان به حدود ۲ هفته کاهش یافته است. توانایی *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به رشد سریع در کشت‌های مایع جهت انجام تست‌های حساسیت سریع استفاده شده است.

شناسایی

خصوصیات رشد و مورفولوژی کلونی می‌تواند برای شناسایی اولیه بیشتر گونه‌های شایع مایکوباکتریوم‌ها استفاده شود. شناسایی قطعی مایکوباکتریوم‌ها با استفاده از تکنیک‌های مختلفی امکان پذیر می‌گردد. تست‌های بیوشیمیایی، روش استانداردی برای شناسایی مایکوباکتریوم‌ها بودند، با این وجود نتایج به مدت حداقل ۳ هفته یا بیشتر قابل دسترسی نبوده و بسیاری از گونه‌ها به وسیله این روش قابل افتراق نیستند. پروب‌های ملکولی اختصاصی گونه (Species-specific Molecular Probes)، تکثیر توالی‌های ژنی اختصاصی گونه (مثلا ژن 16S rRNA، ژن *secA*) و به ویژه اخیرا اسپکترومتری جرمی هم اکنون برای شناسایی مایکوباکتریایی استفاده می‌شوند. احتمالاً اسپکترومتری جرمی تست شناسایی انتخابی خواهد شد و این به دلیل زمان سریع آماده شدن نتایج (کمتر از یک ساعت)، ارزان‌قیمت بودن و توانایی شناسایی واقعی همه گونه‌های ارگانیسم‌های اسید فاست می‌باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان

درمان عفونت‌های مایکوباکتریومی، برخلاف بیشتر عفونت‌های باکتریایی دیگر، پیچیده و بحث‌برانگیز است. مایکوباکتریوم‌های کند رشد نسبت به بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده جهت درمان دیگر عفونت‌های باکتریایی، مقاوم هستند. به طور کلی بیماران باید برای یک دوره طولانی چندین آنتی بیوتیک دریافت کنند (مثلا حداقل ۶ تا ۹ ماه)، در غیر اینصورت سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک گسترش خواهند یافت. در سال ۱۹۹۰، اولین شیوع مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو (Multidrug-resistant M. tuberculosis) (MDR-TB، یعنی اینکه حداقل به ایزونیازید و ریفامپین مقاوم می‌باشد) در بیماران مبتلا به سندروم ایمنی اکتسابی (AIDS) و افراد بی خانمان در نیویورک سیتی و میامی مشاهده شد. اگرچه در ایالات متحده آمریکا عفونت‌های ناشی از این سویه‌های مقاوم کاهش پیدا کرده است ولی در کشورهای در حال توسعه شیوع آن‌ها به شدت در حال افزایش است. علاوه بر این سویه‌های جدیدی از *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مقاوم، که TB مقاوم به دارو به طور وسیع (Extensively Drug-Resistant (XDR) TB)

نامیده می‌شود، در هر ناحیه‌ای از جهان پدیدار شده‌اند. این سویه‌ها در واقع MDR-TBهایی می‌باشند که نسبت به فلوروکینولون‌ها و حداقل یکی از داروهای خط دوم (مثلا کانامایسین، آمیکاسین و کاپرئومایسین) مقاوم هستند و شدیدا غیر قابل درمان می‌باشند.

تعداد رژیم‌های درمانی که برای توبرکلوزیس مقاوم به دارو و حساس به دارو ارائه شده است برای مطرح کردن در اینجا بسیار پیچیده است (به وب سایت CDC مراجعه کنید، http://www.cdc.gov/tb). بیشتر رژیم‌های درمانی با ۲ ماه ایزونیازید (ایزونیکوتینیل هیدرازین [INH])، اتامبول، پیرازینامید و ریفامپین آغاز می‌شوند و در ادامه بوسیله ۴ تا ۶ ماه INH و ریفامپین یا داروهای ترکیبی جایگزین دنبال می‌شوند. تغییرات در این برنامه درمانی بر اساس حساسیت دارویی ایزوله و جمعیت بیمار انجام می‌شوند.

کموپروفیلاکسی

انجمن توراسیک آمریکا و مراکز پیشگیری و کنترل بیماری تعدادی از رژیم‌های پیشگیری را برای استفاده در بیماران (HIV مثبت و HIV منفی) در تماس با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* آزمایش کرده‌اند. رژیم‌های که توصیه شده شامل INH روزانه یا دو بار در هفته برای مدت ۶ تا ۹ ماه و یا ریفامپین روزانه برای مدت ۴ ماه، می‌باشد. بیمارانی که در تماس با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مقاوم به دارو هستند باید پروفیلاکسی با پیرازینامید و اتامبوتول یا لووفلوکساسین به مدت ۶ تا ۱۲ ماه، دریافت کنند.

ایمونوپروفیلاکسی

واکسیناسیون با *مایکوباکتریوم بوویس* ضعیف شده (BCG) معمولا در کشورهایی که توبرکلوزیس اندمیک بوده و مسئول موربیدیتی و مرگ و میر بسیاری است، انجام می‌شود. این کار در صورتی که BCG به افراد در زمانی که آن‌ها جوان هستند تجویز شود (در بالغین کمتر موثر است)، منجر به کاهش چشم گیری در شیوع توبرکلوزیس می‌شود. متاسفانه ایمن سازی با BCG نمی‌تواند در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی (مثلا کسانی که مبتلا به عفونت HIV هستند) مورد استفاده قرار گیرد. از اینرو، بعید به نظر می‌رسد که در کشورهایی با شیوع بالایی از عفونت‌های HIV (نظیر آفریقا) یا جهت کنترل انتشار توبرکلوزیس مقاوم به دارو، مفید باشد. مسئله دیگری که در ایمن سازی با BCG وجود دارد این است که واکنش مثبت تست پوستی در تمام بیماران بوجود می‌آید و ممکن است برای مدت طولانی ادامه داشته باشد. اگرچه ، واکنش تست پوستی معمولا پائین است، بنابراین، یک واکنش قوی تست پوستی (مثلا سفتی بیشتر از ۲۰ میلی متر) معمولا حائز اهمیت است. نسل دوم آزمایش‌های سنجش ترشح اینترفرون-گاما تحت تاثیر ایمن سازی با BCG قرار نمی‌گیرند. بنابراین، آن‌ها می‌توانند برای غربال گری این جمعیت مورد استفاده قرار گیرند. ایمن سازی با BCG در ایالات متحده آمریکا یا دیگر کشورهایی که شیوع توبرکلوزیس پائین است به طور وسیع استفاده نمی‌شود.

کنترل

از آنجایی که یک چهارم جمعیت جهان آلوده به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* هستند، از بین بردن این بیماری بسیار بعید به نظر می‌رسد. از اینرو، بیماری می‌تواند با ترکیبی از نظارت فعال، پروفیلاکسی و مداخلات درمانی و نظارت موردی دقیق، کنترل شود.

سایر مایکوباکتریوم‌های کند رشد

جذام (بیماری هانسن (Hansen Disease) نیز نامیده می‌شود) توسط ***مایکوباکتریوم لپره*** ایجاد می‌شود. جذام نخستین بار ۶۰۰ سال قبل از میلاد شرح داده شد و در تمدن‌های چین، مصر و هند شناخته شده بود. شیوع جهانی جذام با کاربرد گسترده درمان موثر به شدت کاهش یافته است. بیش از ۵ میلیون مورد در سال ۱۹۸۵ و ۲۰۰۰۰۰ مورد در سال ۲۰۱۶ ثبت شده است. بالاترین تعداد تشخیص‌های جدید در هند، برزیل و اندونزی هستند. ثبت شده است. در حال حاضر بیماری جذام در ایالات متحده غیر شایع بوده بطوریکه ۱۷۸ مورد جدید در سال ۲۰۱۵ گزارش شده است که عمدتاً مهاجرانی هستند که از کشورهای اندمیک این بیماری آمده‌اند. نکته جالب این که جذام در آرمادیلوهای

(Armadillos) یافت شده در تگزاس و لویزیانا اندمیک است و بیماری مشابه به فرم لپروماتوز بسیار عفونتی جذام در انسان‌ها ایجاد می‌کند. بنابراین این آرمادیلوها یک کانون اندمیک بالقوه را در این کشور نشان می‌دهند.

جذام از طریق تماس شخص به شخص انتشار می‌یابد. اگر چه که مهمترین راه انتقال عفونت ناشناخته است، امّا اعتقاد بر این است که *مایکوباکتریوم لپره* از طریق استنشاق آئروسل‌های عفونی یا از طریق تماس پوستی با ترشحات تنفسی و ترشحات زخم انتشار می‌یابد. از آن جایی که باکتری‌ها بسیار به آهستگی تکثیر می‌یابند، دوره کمون طولانی است و علائم در طول ۲۰ سال پس از عفونت گسترش می‌یابند. همانند عفونت‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، تظاهرات بالینی جذام به واکنش ایمنی بیمار نسبت به باکتری‌ها بستگی دارد. نمود بالینی جذام از فرم توبرکلوئید (Tuberculoid Form) تا فرم لپروماتوز (Lepromatous Form) تقسیم‌بندی می‌شود. (جدول ۳-۱۹) بیماران مبتلا به جذام توبرکلوئید (Tuberculoid Leprosy) (به آن بیماری‌هانسن با باسیل کم (Paucibacillary Hansen Disease) نیز گفته می‌شود) دارای واکنش ایمنی سلولی شدید علیه باکتری‌ها می‌باشند که همراه با تحریک تولید سایتوکین می‌باشد و سبب فعال‌سازی ماکروفاژها، فاگوسیتوز و پاکسازی باسیل می‌گردد. فرم توبرکلوئید (شکل ۶-۱۹).

به وسیله ماکول‌های پوستی فاقد پیگمان شناسایی می‌شود و به وسیله واکنش در تست‌های پوستی به آنتی‌ژن مایکوباکتریایی (لپرومین) تشخیص داده می‌شود، رنگ‌های اسید فاست عموماً منفی هستند. مایکوباکتریوم لپره در کشت‌های فاقد سلول نمی‌تواند رشد کند. بیماران مبتلا به جذام لپروماتوز (به آن بیماری هانسن با باسیل زیاد (Multibacillary Hansen Disease) نیز گفته می‌شود)، دارای پاسخ آنتی بادی شدید علیه باکتری‌ها می‌باشند و اما نقص اختصاصی در پاسخ سلولی به آنتی‌ژن‌های *مایکوباکتریوم لپره* هستند. بنابراین، به طور تیپیک باکتری‌های فراوانی در ماکروفاژهای پوستی و سلول‌های شوآن (Schwann Cells) اعصاب محیطی مشاهده می‌شود همانطور که انتظار می‌رود، این عفونی‌ترین فرم جذام است. فرم لپروماتوز (شکل ۷-۱۹) همراه با زخم‌های پوستی بدشکل، ندول‌ها، پلاک‌ها، ضخیم شدن پوست و درگیر شدن مخاط بینی است.

در دهه اخیر درمان جذام به طور موفقیت‌آمیزی شیوع کلی بیماری را کاهش داده است. رژیم‌های درمانی پیشرفته توسط WHO (http://WHO.int/lep) میان بیماران مبتلا

جدول ۳-۱۹ . تظاهرات بالینی و ایمونولوژیک جذام

خصوصیات	جذام توبرکلوئید	جذام لپروماتوز
زخم‌های پوستی	پلاک‌های کمتر اریتماتوز بی رنگ همراه با مراکز پهن و برآمده، حاشیه‌های نامشخص، آسیب عصب محیطی همراه با از دست دادن کامل حس ، بزرگی واضح عصب‌ها.	ماکول‌ها ، پاپول‌ها یا ندول‌های اریتماتوز، بسیار تخریب وسیع بافتی (مثلا غضروف بینی، استخوان‌ها و گوش‌ها)، درگیری منتشر اعصاب با از دست دادن حس بصورت وصله ای، عدم بزرگی عصب.
هیستوپاتولوژی	تراوش لنفوسیت‌ها اطراف مرکز یا سلول‌های اپی تلیال، حضور سلول‌های لانگ‌هانس (Langhans Cells)، عدم مشاهده یا مشاهده باسیل‌های اسید فاست اندک.	بصورت غالب ماکروفاژهای کف آلود (Foamy Macrophages) با تعداد محدودی لنفوسیت، عدم وجود سلول‌های لانگ‌هانس، باسیل‌های اسید فاست بی شمار در زخم‌های پوستی و ارگان‌های داخلی.
عفونت زایی	پائین	بالا
پاسخ ایمنی	واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری به لپرومین	عدم واکنش به لپرومین
سطوح ایمونوگلوبولین	نرمال	هایپرگاماگلوبولینمی
اریتما نودوزوم (Erythema Nodosum)	وجود ندارد	معمولا وجود دارد



شکل ۶-۱۹. جذام توبرکلوئید. لزیون‌های توبرکلوئیدی اولیه به وسیله ماکول‌های بی‌حس کم رنگ مشخص شده‌اند.

به فرم توبرکلوئید (پائوسی باسیلاری) و فرم لپروماتوز (مولتی باسیلاری) تمایز قائل شده است. فرم پائوسی باسیلاری باید با ریفامپیسین و داپسون برای مدت حداقل ۶ ماه درمان شود، درحالی‌که در فرم مولتی باسیلاری باید کلوفازیمین به رژیم درمانی اضافه شود و درمان به مدت ۱۲ ماه ادامه یابد. باید به این نکته توجه داشت که بسیاری از محققان اعتقاد دارند که درمان طولانی‌تر جهت مدیریت مطلوب بیماران نیاز است. درمان تک‌دارویی برای هیچ یک از فرم‌های بیماری نباید استفاده شود.

اعضاء کمپلکس *مایکوباکتریوم آویوم* (MAc) در میان شایع‌ترین گونه‌های اسید فاست به ویژه در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی هستند. تاکسونومی این مایکوباکتریوم‌ها در حال تغییر است و تعدادی از زیرگونه‌ها شناسایی شده‌اند. اگرچه برخی زیرگونه‌ها سبب بیماری در انسان نمی‌شوند اما دو گونه MAC که از همه شایع‌تر هستند یعنی مایکوباکتریوم آویوم و مایکوباکتریوم اینتراسلولار، پاتوژن‌هایی انسانی هستند.

هر دو گونه مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس (MAC) در بیماران دارای سیستم ایمنی طبیعی ایجاد بیماری می‌کنند. بیماری ریوی در بیماران دارای ایمنی طبیعی در یکی از سه فرم نمایان می‌شود. شایع‌ترین حالت بیماری در افراد میانسال یا افراد مسن‌تر با سابقه‌ای از کشیدن سیگار و بیماری ریوی زمینه‌ای (underlying pulmonary disease) مشاهده می‌شود. این بیماران معمولا یک بیماری حفره‌ای پیش رونده بصورت آهسته دارند که در رادیوگرافی قفسه سینه شبیه توبرکلوزیس می‌باشد. فرم دوم عفونت MAC



شکل ۷-۱۹. جذام لپروماتوز. اینفیلتراسیون منتشر پوست بوسیله ندول‌های متعدد در اندازه گوناگون که هر کدام حاوی تعداد زیادی باکتری هستند.

در زنان سالخورده غیر سیگاری دیده می‌شود. این بیماران دارای اینفیلتراسیون Lingular یا لوب میانی با ظاهر ندولار وصله‌ای در رادیوگرافی و مرتبط با برونشکتازی (گشادی نایچه بصورت مزمن) می‌باشند. این فرم از بیماری بصورت Indolent بوده و با موربیدیتی و مرگ و میر قابل توجه همراه است. چنین ادعا می‌شود که این بیماری اصولا در زنان سالخورده سخت گیری که به صورت مزمن رفلکس سرفه شان را سرکوب می‌کنند، منجر به تغییرات التهابی غیر اختصاصی در ریه‌ها شده و آن‌ها را مستعد عفونت ناشی از MAC می‌نماید. به این بیماری خاص سندروم لیدی ویندرمر (Lady Windermere Syndrome) گفته شده است که بر اساس شخصیت اصلی در نمایش اسکار وایلد نام گذاری شده است. شکل سوم بیماری MAC، تشکیل ندول ریوی منفرد (Solitary Pulmonary Nodule) است. مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس شایع‌ترین گونه مایکوباکتریومی است که ایجاد ندول‌های ریوی منفرد می‌نماید.

طیف جدیدی از بیماری در بیماران مبتلا سندروم نقص

ایمنی اکتسابی (AIDS) گسترش یافت. برخلاف بیماری در دیگر گروه‌های بیماران، عفونـت MAC در بیماران مبتلا به ایدز بصورت تیپیک به شـکل منتشر است که به معنای واقعی از هیچ ارگانی چشـم پوشـی نمی‌شود (مورد بالینی ۲-۱۹). اهمیت این عفونت‌ها در خور توجه است، بافت‌های برخی بیماران به معنای واقعی با مایکوباکتریوم‌ها پر شـده اسـت (شـکل ۸-۱۹) و در هر میلی‌لیتر خـون، صدها تا هزاران باکتری وجود دارد. عفونت‌های منتشره شدید ناشی از مایکوباکتریوم آویوم به ویـژه در بیمارانی که در مراحل پایانی نارسـایی ایمنی‌شان هستند و در هنگامی که میزان لنفوسـیت CD4+T به پائین‌تر از ۵۰ سـلول در میلی‌لیتر مکعب می‌رسـد، شـایع می‌باشند. خوشـبختانه، با درمان موثرتر ضد ویروسی و استفاده روزمره از آنتی بیوتیک‌های پروفیلاکتیک، عفونت‌های بیمـاری مایکوباکتریوم آویوم در بیماران مبتلا به HIV بسـیار کمتر از حد معمول شـده اسـت. اگر چه که در برخی بیمـاران مبتلا به ایدز بیماری *مایکوباکتریوم آویوم* پس از تماس ریوی گسـترش می‌یابد (برای مثال آئروسـل‌های عفونی آب آلوده)، اعتقاد بر این است که بیشـتر عفونت‌ها پس از بلع (Ingestion) باکتری گسـترش می‌یابند. انتشار شـخص به شخص اثبات نشده است. پس از برخورد با مایکوباکتریوم‌ها، تکثیر در غدد لنفاوی آغاز شده و با انتشار سیسـتمیک ادامه می‌یابند. تظاهرات بالینی بیماری تا زمانی که توده در حال تکثیر باکتری‌ها به عملکرد ارگان طبیعی آسیب وارد ننماید، مشاهده نمی‌شود.

مایکوباکتریـوم آویـوم کمپلکـس و بسـیاری از دیگـر مایکوباکتریوم‌های کند رشـد نسـبت بـه عوامل ضدمایکوباکتریومی متداول مقاوم هستند. یک رژیمی که در حال حاضر برای عفونت‌های MAC توصیه می‌شود. شامل کلاریترومایسین یا آزیترومایسین در ترکیب با اتامبوتول و ریفامپین می‌باشد. مدت زمان درمان و انتخاب نهایی داروها برای این گونه‌ها و دیگر مایکوباکتریوم‌های کند رشـد به وسیله (۱) پاسخ به درمان و (۲) تداخل در میان این داروها و دیگـر داروهایی که بیمار دریافت می‌کند (مانند تداخلات فارموکنتیـک و توکسـیک این داروها بـا مهارکننده‌های پروتئاز که برای درمان HIV به کار می‌رود) تعیین می‌گردد. بـرای اطلاعات اضافی درباره درمـان عفونت‌های NTM و *مایکوباکتریوم آویوم* کمپلکس به انتشـاری که توسـط گریفیت و همکارانش انجام شـده و در فهرست کتاب ذکر شده اسـت مراجعه کنید. از آنجایی که عفونت‌های درون سـلولی مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس در بیماران مبتلا به AIDS شـایع هستند کموپروفیلاکسـی برای بیمارانی که شـمارش سـلول CD4T آنها به کمتر از ۵۰ سلول در هر میکرولیتر کاهش یافته توصیه می‌شـود. پروفیلاکسـی با کلاریترومایسین یا آزیترومایسین توصیه می‌گردد. ترکیبی از این داروها همراه با ریفابوتین استفاده می‌شود اما آنها معمولا سـمی‌تر هسـتند و مؤثرتر از یک عامل به تنهایی نیستند.

بسیاری دیگر از **مایکوباکتریوم‌های کند رشد** می‌توانند موجب بیماری در انسان شوند و با گسترش روش‌های تست تشخیصی بهتر مدام گونه‌های جدید گزارش می‌شود. طیف بیماری‌های ناشـی از این مایکوباکتریوم‌ها نیز همچنان در ابعاد بزرگ در حال گسـترش است زیرا بیماری‌هایی نظیر ایدز، بدخیمی‌ها و پیوند اعضا همراه با اسـتفاده از داروهای تضعیف کننده سیسـتم ایمنی، جمعیتی از بیماران را بوجود آورده که به شدت نسبت به ارگانیسم‌های با پتانسیل عفونت زایی کم، حساس هستند. برخی از مایکوباکتریوم‌ها بیماری شبیه توبرکلوزیس ریوی ایجاد می‌کنند (مثلا *مایکوباکتریوم بوویس*، *مایکوباکتریوم کانزاسـی*)، دیگـر گونه‌ها معمولا موجـب عفونت‌های محدود بـه بافت لنفاوی می‌شـوند (*مایکوباکتریوم اسکروفولاسـئوم*) و دیگـر گونه‌ها که در دمای پایین رشـد مطلوب دارند اصولا عفونت‌های پوستی ایجـاد می‌کنند (*مایکوباکتریوم هموفیلـوم*، *مایکوباکتریوم مارینوم*، *مایکوباکتریوم اولسـرنس*). با این وجود، بیماری منتشـره در بیماران مبتلا بـه ایدز که با ایـن گونه‌های مشـابه و همچنین با مایکوباکتریوم‌های نسـبتا غیرشایع (*مایکوباکتریوم جناونـس*، *مایکوباکتریوم سـیمیه*) آلوده شده‌اند، می‌تواند مشـاهده شود. به استثنای *مایکوباکتریوم بوویـس* و دیگـر مایکوباکتریوم‌های بسـیار وابسـته به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*، انتشار شخص به شخص این مایکوباکتریوم‌ها رخ نمی‌دهد.

مایکوباکتریوم‌های تند رشد

همان گونه که قبلا بحث شد، مایکوباکتریوم‌های غیر توبرکلوزیـس (NTM) می‌توانند به گونه‌های کند رشـد و

مورد بالینی ۲-۱۹ . عفونت‌های مایکوباکتریوم آویوم

Woods و Goldsmith، بیمـار مبتـلا به ایدز پیشـرفته که از عفونـت منتشـره مایکوباکتریوم آویوم فوت کـرده بود را توصیف کردند. بیمار مرد ۲۷ ساله‌ای بود، که در ابتدا در اکتبر سـال ۱۹۸۵ با تاریخچه‌ای از ۲ هفته تنگی نفس پیشـرونده و سـرفه غیرترشـحی مراجعه نمـود. در لاواژ برونکوآلوئلار پنوموسیستیس شناسایی شد و سـرولوژی تائید کرد که بیمار دارای عفونت HIV اسـت. این بیمار به طور موفقیت آمیزی با تری متوپریم سولفامتوکسازول درمان و سپس مرخص شد. بیمار تامی سـال ۱۹۸۷ وضعیت ثابتی داشـت و در آن زمان بیمار با تـب و تنگی نفس مداوم مراجعه نمود. طی یک هفته بعد درد زیر جناق قفسـه سینه شدید و pericardial friction rub در وی پیشرفت نمود. اکوکاردیوگرام یک افیوژن کوچک را آشکار نمود بیمار بر خلاف توصیه‌های پزشکی بیمارستان را ترک کرد اما ۱ هفته بعد با تب، سرفه‌های مدام و درد در قفسه سینه و دسـت چپ بازگشت. تشخیص pericardiocentetis انجام شـد و ۲۲۰ میلی لیتر از مایع آسپیره شد. به پریکاردیت توبرکلوزی مشکوک بود و درمان مناسب ضد مایکوباکتریومی آغاز شـد. اگرچه طی سه هفته آینده، بیمار دچار اختلال قلبی پیشرفته شد و فوت کرد. مایکوباکتریوم آویوم از مایع پریکارد همچنین کشت‌های اتوپسی پریکارد، طحال، کبد، غدد آدرنال، کلیه‌ها، روده کوچک، غده‌های لنفاوی و غده هیپوفیز جدا شد. اگر چه پریکاردیت ناشـی از مایکوباکتریوم آویوم غیر معمول بوده گسترش شدید مایکوباکتریوم‌ها در بیماران مبتلا به ایدز پیشـرفته قبل از اینکه پروفیلاکسـی با آزیترومایسین به طور وسیع استفاده شود، شایع بود.

گونه‌های تند رشـد (رشـد در کمتر از ۷ روز) تقسیم بندی شوند. این تمایز دارای اهمیت است، زیرا گونه‌هایی که رشد سریع دارند، پتانسیل عفونت زایی پائینی دارند، با رنگ‌های مایکوباکتریومی سـنتی به صورت نامنظم رنگ می‌گیرند و بـه آنتـی بیوتیک‌های ضـد باکتریایی معمول بیشـتر حسـاس هسـتند تا داروهایی که برای درمان عفونت‌های مایکوباکتریومی دیگر به کار می‌رود. شـایع‌ترین گونه‌های مرتبط با بیمـاری *مایکوباکتریوم فورچئیتوم*، *مایکوباکتریوم چلونـه‌ای*، و *مایکوباکتریـوم آبسسـوس* و *مایکوباکتریوم موکوژنیکوم* می‌باشند.

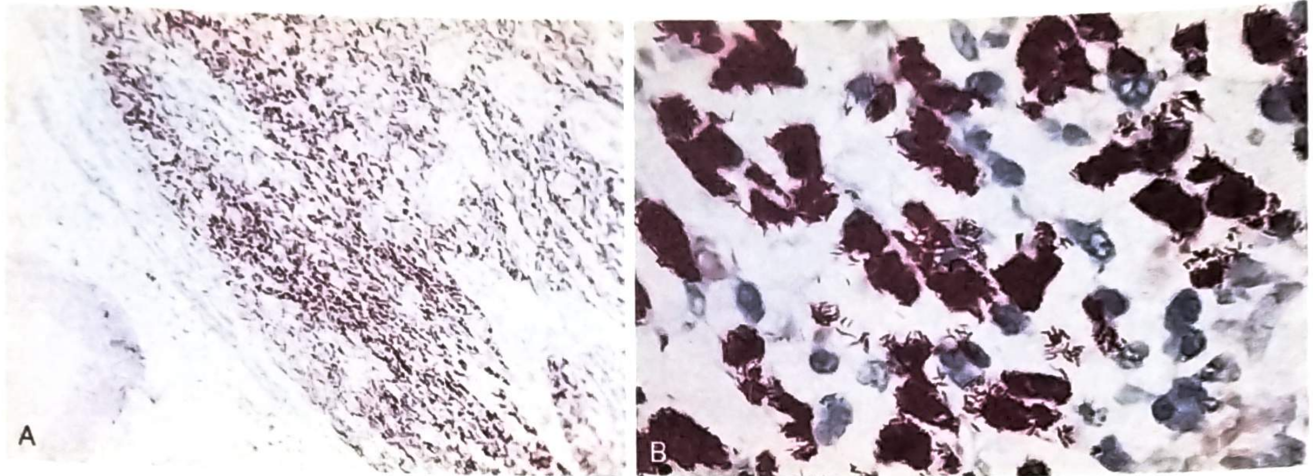
مایکوباکتریوم‌های تند رشد به ندرت عفونت‌های منتشره ایجاد می‌کنند. ترجیحاً، آن‌ها معمولا بیشتر مرتبط با بیماری کـه پس از ورود باکتری‌ها بـه بافت‌های عمیق زیر جلدی توسـط ضربه شدید یا عفونت‌های ناشـی از وسایل پزشکی (Iatrogene Infections) (بـرای مثال عفونت‌های همراه با کتتر درون عروقی، پانسمان زخم آلوده، وسایل مصنوعی مثل دریچه قلب، دیالیز صفاقی و یا برونکوسکوپی) اتفاق می‌افتد، هستند. متاسفانه شیوع عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم‌ها با روش‌های تهاجمی‌تری که در بیماران بستری انجام می‌شود در حال افزایش اسـت و همچنین مراقبت پزشکی پیشرفته امیـد به زندگـی را در بیماران دارای نقص سیسـتم ایمنی طولانی می‌کند. عفونت‌های فرصت طلب در بیماران دارای سیستم ایمنی طبیعی، معمولی می‌باشند (مورد بالینی ۳-۱۹).

بر خلاف مایکوباکتریوم‌های کند رشـد، گونه‌های تند رشد نسـبت به بیشـتر عوامل ضد مایکوباکتریومی شایع مورد اسـتفاده مقاوم هستند اما نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی از قبیل کلاریترمایسین، ایمی‌پنم، آمیکاسین، سفوکسیتین و سولفانامیدها حساس می‌باشـند. فعالیت اختصاصی این عوامل باید با تسـت‌های آزمایشـگاهی مشخص شود. از آنجایی که عفونت‌های ناشی از این مایکوباکتریوم‌ها عموما منحصر به پوسـت یا همراه با وسـایل مصنوعی می‌باشند برداشت قسمت درگیرشده به وسیله جراحی یا خارج کردن وسیله مصنوعی نیز ضروری است.

نوکاردیا

فیزیولوژی و ساختار

نوکاردیاها باسیل‌های هوازی مطلق (Strict Aerobic) هسـتند که رشته‌های شاخه‌دار را در درون بافت‌ها و کشت تشـکیل می‌دهند. این اشکال رشـته‌ای شبیه هایف‌هایی هسـتند که توسط کپک‌ها ایجاد می‌شـوند و زمانی تصور می‌شـد که *نوکاردیا* یک قارچ می‌باشـد. با این وجود، این ارگانیسم دارای دیواره سلولی گرم مثبت و دیگر ساختارهای سلولی اسـت که از ویژگی‌های باکتری‌ها می‌باشند. بیشتر ایزوله‌ها با رنگ‌آمیزی گرم بصورت ضعیف رنگ می‌شوند و بصورت گرم منفی با دانه‌های گرم مثبت درون سلولی به نظر می‌آیند (شـکل ۹-۱۹). این خصوصیت رنگ‌آمیزی به آن دلیل است که نوکاردیاها دارای ساختار دیواره سلولی مشابه با مایکوباکتریوم‌ها به همراه تعدادی اسیدهای چرب شاخه‌دار



شکل ۸-۱۹. بافت متعلق به یک بیمار مبتلا به سندروم نقص ایمنی اکتسابی که با *مایکوباکتریوم آویوم* کمپلکس آلوده شده است. تصویربرداری با بزرگنمایی پایین (**A**) و بالا (**B**).

[توبرکلواستئاریک اسید (**Tuberculostearic Acid**))، مزو-دی آمینوپیمیلیک اسید (meso-DAP)، و اسیدهای مایکولیک (Mycolic Acids)] در دیواره سلولی می‌باشند. طول اسیدهای مایکولیک در نوکاردیا (۵۰ تا ۶۲ اتم کربن) از مایکوباکتریوم‌ها (۷۰ تا ۹۰ اتم کربن) کوتاه‌تر است. این اختلاف ممکن است توضیح دهد که چرا با وجودی که هر دو جنس اسید-فاست هستند، نوکاردیا به عنوان **اسید فاست ضعیف (Weakly Acid-fast)** شناخته می‌شود و به همین علت باید از یک محلول رنگ بر ضعیف از اسید هیدروکلریک برای نشان دادن خاصیت اسید-فاستی نوکاردیا استفاده شود (شکل ۱۰-۱۹). این خاصیت اسید-فاستی همچنین یک خصوصیت مفیدی برای افتراق ارگانیسم‌های *نوکاردیا* از ارگانیسم‌های از نظر مورفولوژی مشابه نظیر *اکتینومایسس* می‌باشد.

گونه‌های نوکاردیا می‌توانند بر روی بیشتر محیط‌های آزمایشگاهی غیر انتخابی مورد استفاده جهت جداسازی باکتری‌ها، مایکوباکتریوم‌ها و قارچ‌ها رشد کنند. در عین حال رشدشان کند است و قبل از این کلونی‌ها روی پلیت‌های کشت قابل مشاهده باشند نیاز به۳ تا ۵ روز انکوباسیون می‌باشد. بنابراین آزمایشگاه باید در نظر داشته باشد که کشت‌ها باید بیش از ۱ تا ۲ روز معمول، انکوبه گردند. کلونی‌ها در ابتدا سفید به نظر می‌رسند اما آنها می‌توانند کاملا متغیر باشند (از ظاهری خشک تا ظاهر مومی و از سفید تا نارنجی می‌تواند متفاوت باشد (شکل ۱۱-۱۹)). هنگامی که کلونی‌ها با میکروسکوپ تشریحی دارای قدرت بزرگنمایی پایین (Dissecting Microscope) بررسی می‌شوند **هایف‌های هوایی** (هایف‌هایی که از سطح کلونی به سمت بالا نمایان می‌شوند) معمولاً قابل مشاهده هستند (شکل ۱۲-۱۹). وجود هایف‌های هوایی (Aerial Hyphae) و **خاصیت اسید- فاستی (Acid-fastness)** برای جنس *نوکاردیا* منحصر بفرد بوده و می‌تواند به عنوان یک تست سریع برای تشیص احتمالی جنس، مورد استفاده قرار گیرد.

طبقه‌بندی تاکسونومیک این جنس با بیشتر ارگانیسم‌هایی که در نوشته‌ها شرح داده شده و هم اکنون معلوم شده که اشتباه تشخیص داده شده اند، به سادگی یک آشفتگی محسوب می‌شود. از نظر تاریخی، این ارگانیسم‌ها بر اساس توانایی آن‌ها در استفاده از کربوهیدرات‌ها و تجزیه انواعی از مواد، همچنین الگوهای حساسیت ضد میکروبی، طبقه‌بندی شده‌اند. ارتباطات طبقه‌بندی شده واقعی در میان اعضای گونه‌ها اخیرا تنها از طریق توالی‌یابی ژن‌ها ارزیابی شده است. در حال حاضر، حدود ۱۰۰ گونه شناسایی شده است که به مراتب بیشتر از آن چیزی است که می‌تواند توسط تست‌های بیوشیمیایی شناسایی گردد. خوشبختانه، بیشتر عفونت‌ها توسط تعداد نسبتا اندکی از گونه‌ها ایجاد می‌شود و شناسایی این گروه از ارگانیسم‌ها در سطح جنس به همراه تست حساسیت آزمایشگاهی برای مدیریت بیشتر بیماران، کافی می‌باشد (جدول ۴-۱۹).

مورد بالینی ۳-۱۹. عفونت‌های مایکوباکتریومی همراه با سالن‌های زیبایی ناخن

در سپتامبر سال ۲۰۰۰، یک پزشک به دپارتمان سلامت کالیفرنیا گزارش چهار بیمار زن که دارای فورنکولزیس در انتهاهای تحتانی بودند، گزارش نمود. هر بیمار با پاپول‌های اریتماتوز کوچک که در طی چندین هفته تبدیل به جوش‌های بزرگتر، حساس تر، متغیر بنفش رنگ شده بودند، مراجعه کرد. کشت‌های باکتری از زخم‌ها منفی بود و بیمار در درمان ضد باکتریایی تجربی ناموفق بود. تمامی بیماران قبل از بوجود آمدن فورنکل به سالن زیبایی مشابه مراجعه کرده بودند. در نتیجه تحقیق روی سالن زیبایی مجموعه ۱۱۰ بیمار با فورنکلوزیس شناخته شدند. *مایکوباکتریوم فورچئیتوم* از زخم‌های ۳۲ بیمار و همچنین از دوش حمام‌هایی که قبل از درمان توسط بیماران مورد استفاده قرار گرفته بود، کشت شد. تراشیدن پاها به عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری شناخته شد. درگیری‌های مشابهی در مقالات گزارش شد که خطرهای همراه با آلودگی آب‌ها با مایکوباکتریوم‌های تند رشد، مشکلات تایید این عفونت‌ها توسط کشت‌های باکتریایی روتین که به طور معمول تنها ۱ یا ۲ روز انکوبه می‌شوند و نیاز به درمان آنتی بیوتیکی موثر، را نشان می‌دهد.

بیماریزایی و ایمنی

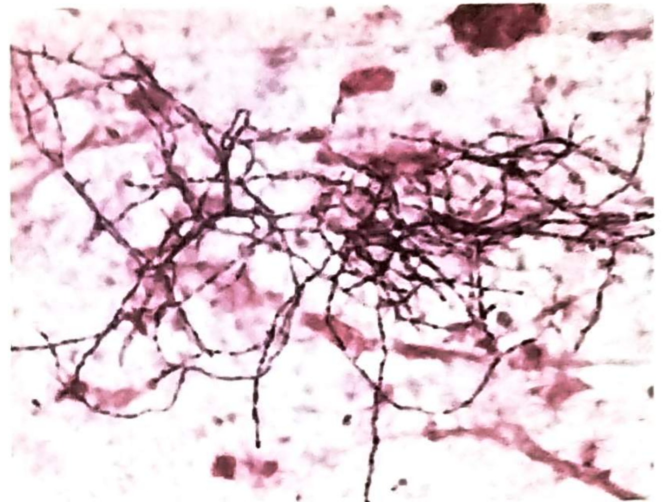
علیرغم این که توکسین‌ها و همولیزین‌ها برای نوکاردیا توصیف شده‌اند، اما نقشی که این فاکتورها در بیماری بازی می‌کنند هنوز مشخص نشده است. این طور به نظر می‌رسد که فاکتور اولیه مرتبط با بیماریزایی، توانایی سویه‌های بیماریزا در جلوگیری از کشتار فاگوسیتی (phagocytic killing) می‌باشد. هنگامی که فاگوسیت‌ها با میکروب‌ها تماس پیدا می‌کنند یک انفجار اکسیداتیو همراه با آزاد شدن متابولیت‌های سمی اکسیژن (مانند پراکسید هیدروژن، سوپراکسید) رخ می‌دهد. سویه‌های بیماریزای نوکاردیا با ترشح کاتالاز (Catalase) و سوپر اکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase) در برابر این متابولیت‌ها محافظت می‌شوند. همچنین سوپر اکسید دیسموتاز مرتبط با سطح از باکتری‌ها محافظت می‌کند. نوکاردیاها همچنین توانایی زنده ماندن و تکثیر در ماکروفاژها را دارند. این عمل توسط (۱) جلوگیری از ادغام فاگوزوم-لیزوزوم (به واسطه فاکتور طنابی)، (۲) جلوگیری از اسیدی شدن فاگوزوم، و (۳) جلوگیری از کشتار با واسطه اسید فسفاتاز (Acid phosphatase-mediated Killing) به وسیله استفاده متابولیک از آنزیم به عنوان یک منبع کربن، امکان‌پذیر می‌گردد.

اپیدمیولوژی

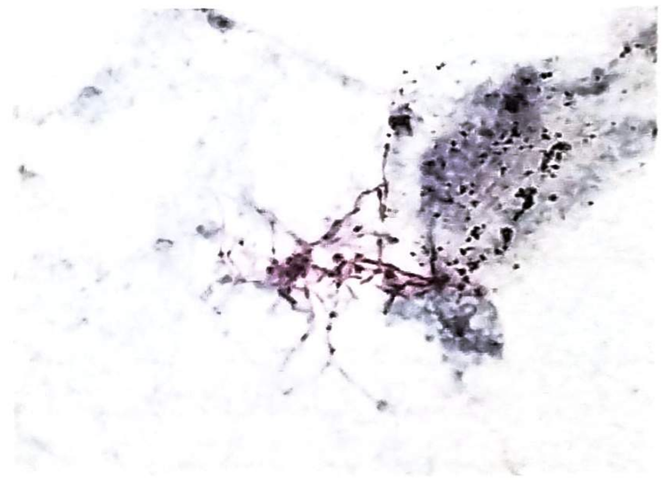
عفونت‌های *نوکاردیا* اگزوجنوس هستند (یعنی توسط ارگانیسم‌های که به طور نرمال جزء فلور نرمال انسان نیستند، ایجاد می‌شوند). حضور همه جانبه ارگانیسم در خاک غنی با ماده آلی و تعداد رو به افزایش افراد دارای ضعف سیستم ایمنی موجود در جوامع، منجر به افزایش شدید بیماری ایجاد شونده توسط این ارگانیسم شده است. این افزایش به ویژه در جمعیت‌های پر خطر نظیر بیماران سرپایی که با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) عفونی شده‌اند یا سایر افراد دچار نقص سلول T، بیماران با ایمنی طبیعی دارای برونشیت، امفیزها، آسم، برونشکتازی و پروتئینوزیس آلوئلی و یا کسانی که پیوند مغز استخوان یا یک عضو جامد دریافت کرده اند، در خور توجه است. بیماری برونکوپولمونری پس از کلونیزه شدن اولیه مجرای تنفسی فوقانی در نتیجه استنشاق و سپس آسپیره شدن ترشحات دهانی به داخل لوله‌های هوایی تحتانی گسترش می‌یابد. نوکاردیوز جلدی اولیه پس از ورود اولیه ارگانیسم در اثر ضربه به درون بافت های زیر جلدی گسترش می‌یابد و درگیری پوستی ثانویه به طور تیپیک از یک مکان تنفسی رخ می‌دهد.

بیماری‌های بالینی

بیماری برونکوپولمونری (Bronchopulmonary Disease) ایجاد شده توسط *گونه‌های نوکاردیا* از عفونت‌های ایجاد شده توسط دیگر ارگانیسم‌های چرک زا قابل افتراق نمی‌باشد، اگرچه عفونت‌های ناشی از *نوکاردیا* تمایل به گسترش آهسته دارند و بیماری برونکوپولمونری اولیه ایجاد شونده بوسیله *نوکاردیا* تقریبا همیشه در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی رخ می‌دهد (کادر ۲-۲۲). معمولا علائمی از قبیل سرفه، تنگی نفس و تب وجود دارد، اما تشخیصی نیستند.کاویتیشن و انتشار به درون پرده جنب شایع است. علیرغم این که تصویر بالینی اختصاصی برای



شکل ۹-۱۹. رنگ‌آمیزی گرم گونه‌های نوکاردیا در خلط ترشحی. به شاخه‌های دانه دار نازک توجه کنید.



شکل ۱۰-۱۹. رنگ‌آمیزی اسید فاست از گونه‌های نوکاردیا در خلط ترشحی. برخلاف مایکوباکتریوم‌ها، اعضای جنس نوکاردیا به صورت یک شکل رنگ را نگه نمی‌دارند (اسید فاست نسبی).

نوکاردیا نیست این ارگانیسم‌ها باید در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی، که پنومونی را با وجود حفره تجربه می‌کنند به ویژه در صورتی که شواهدی از انتشار به سیستم عصبی مرکزی(CNS) یا بافت‌های زیر جلدی موجود باشد، در نظر گرفته شود. در صورتی که عفونت *نوکاردیایی* ریوی یا منتشره در فردی فاقد بیماری زمینه‌ای تشخیص داده شود، یک workup کامل ایمنی را شامل می‌شود.

عفونت‌های پوستی (Cutaneous Infections) ممکن است بصورت عفونت‌های اولیه) برای مثال مایستوما، عفونت‌های جلدی لنفاوی، سلولیت و آبسه‌های زیر پوستی (و یا در نتیجه انتشار ثانویه ارگانیسم از یک عفونت ریوی



شکل ۱۱-۱۹. کلونی‌های نارنجی *نوکاردیا*.



شکل ۱۲-۱۹. هایف‌های هوایی *نوکاردیا*.

اولیه باشد. **مایستوما (Mycetoma)** یک عفونت مزمن بدون درد است که عمدتاً در پاها ظاهر می‌شود و بوسیله تورم زیر پوستی موضعی، ترشح چرک و تشکیل مجاری سینوسی چندگانه مشخص می‌شود. بافت‌های همبند زمینه ای، عضله و استخوان می‌تواند درگیر شود، چرک و مجاری سینوسی متعدد تشکیل می‌گردد (زهکشی مجاری سینوسی (Sinus Tracts) معمولاً روی سطح پوست باز می‌شود). ارگانیسم‌های متعددی می‌توانند ایجاد مایستوما کنند اگر چه نوکاردیا برازیلینسیس شایع‌ترین عامل ایجاد کننده در آمریکای شمالی، مرکزی و جنوبی است. **عفونت‌های جلدی لنفاوی (Lymphocutaneous Infections)** می‌توانند بصورت ندول‌های جلدی و بروز زخم‌هایی در طول عروق لنفاوی و درگیری غده لنفاوی ناحیه‌ای تظاهر پیدا کنند. این عفونت‌ها همانند عفونت‌های جلدی ایجاد شونده توسط برخی ازگونه‌های مایکوباکتریوم‌ها و قارچ *اسپورتریکس شنکه‌ای* می‌باشند. *نوکاردیا* همچنین می‌تواند

جدول ۴-۱۹. بیماری‌های ناشی از اکتینومایست‌های بیماریزای انتخاب شده

ارگانیسم	بیماری ها	فراوانی
نوکاردیا	بیماری‌های ریوی (برونشیت، پنومونی، آبسه ریوی) عفونت‌های اولیه یا ثانویه (مایستوما، جلدی لنفاوی، سلولیت، آبسه‌های زیر پوستی) عفونت‌های ثانویه CNS (برای مثال مننژیت، آبسه‌های مغز).	شایع
رودوکوکوس	بیماری‌های ریوی (پنومونی، آبسه‌های ریوی) بیماری های منتشر (برای مثال مننژیت، پریکاردیت) عفونت‌های فرصت طلب (برای مثال عفونت‌های زخم، پریتونیت، اندوفتالمیت ناشی از ضربه).	غیر شایع
گوردونه	عفونت‌های فرصت طلب.	نادر
تسوکامورلا	عفونت‌های فرصت طلب	نادر

سبب زخم‌های اولسراتیو مزمن (Chronic Ulcerative Lesions)، آبسه‌های زیر جلدی (Subcutaneous Abscesses) و سلولیت (Cellulitis) شود (شکل ۱۳-۱۹).

در یک سوم از کل بیماران مبتلا به عفونت‌های نوکاردیایی، عفونت به مغز انتشار می‌یابد و معمولا همراه با شکل گیری آبسه‌های مغزی (Brain Abscesses) تکی یا چندتایی می‌باشد. بیماری می‌تواند در ابتدا به صورت مننژیت مزمن ظهور کند (مورد بالینی ۴-۱۹).

تشخیص آزمایشگاهی

چندین نمونه خلط باید از بیماران مبتلا به بیماری ریوی جمع‌آوری شود. به علت اینکه نوکاردیاها معمولا در سرتاسر بافت و مواد آبسه‌ای پخش می‌شوند شناسایی آن‌ها به کمک میکروسکوپ و به دست آوردن آن‌ها در کشت نمونه‌های گرفته شده از بیماران مبتلا به بیماری ریوی، جلدی یا CNS نسبتا آسان است. هایف‌های ظریف نوکاردیا در نسوج باعث می‌شود که آن‌ها همانند ارگانیسم‌های اکتینومایسس باشند. اگرچه برخلاف اکتینومایسس، نوکاردیا معمولا به صورت ضعیف اسید-فاست هستند

کادر ۲-۱۹. نوکاردیوز: خلاصه‌های بالینی

بیماری برونکوپولموناری: بیماری ریوی بدون درد با ظاهر نکروز و تشکیل آبسه، گسترش به سیستم عصبی مرکزی یا پوست معمول است.

مایستوما: بیماری مزمن، مخرب، پیشرونده، معمولا در اندام‌ها، توسط گرانولوماتوز چرکی، فیبروز و نکروز پیشرونده و شکل‌گیری مجرای سینوسی تشخیص داده می‌شود.

بیماری جلدی لنفاوی: عفونت اولیه یا ثانویه که به قسمت جلدی انتشار یافته و با تشکیل گرانولوما مزمن و ندول‌های زیر پوستی اریتروماتوز که همراه با شکل گیری زخم می‌باشد، مشخص می‌شود.

سلولیت و آبسه‌های زیر جلدی: تشکیل زخم گرانولوماتوز همراه با اریتمای اطراف اما بدون درگیری یا با حداقل درگیری غدد لنفاوی.

آبسه‌های مغزی: عفونت مزمن همراه با تب، سردرد و اختلالات عصبی موضعی مرتبط با محل تشکیل آبسه یا آبسه‌های که بصورت آهسته در حال شکل گیری هستند.

(شکل ۱۰-۱۹ را مشاهده کنید).

ارگانیسم‌ها روی بیشتر محیط‌های آزمایشگاهی انکوبه شده در اتمسفر ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن رشد می‌کنند، اما حضور این ارگانیسم‌های کند رشد ممکن است توسط باکتری‌های کومانسال سریع‌الرشد پنهان شود. در صورتی که نمونه شدیدا با دیگر باکتری‌ها آلوده شده باشد (برای مثال باکتری‌های دهانی موجود در خلط) باید کشت بر روی محیط‌های انتخابی انجام شود. با محیط مورد استفاده به منظور جداسازی گونه‌های لژیونلا (آگار عصاره مخمر شارکول بافری شده (Buffered Charcoal Yeast Extract [BCYE] agar)) موفقیت حاصل خواهد شد. علاوه بر این، از این محیط می‌توان برای به دست آوردن هر دو یعنی لژیونلا و نوکاردیا از نمونه‌های ریوی استفاده نمود. نوکاردیا بصورت اتفاقی بر روی محیط‌های مورد استفاده جهت جداسازی مایکوباکتریوم‌ها و قارچ‌ها رشد می‌کند اگرچه این روش نسبت به استفاده از محیط‌های باکتریایی خاص از اطمینان کمتری برخوردار است. حائز اهمیت است که به آزمایشگاه تاکید شود که به نوکاردیوز مشکوک می‌باشیم بنابراین پلیت‌های کشت برای روزهای بیشتری نگهداری می‌شوند.

شناسایی اولیه نوکاردیا پیچیده نیست. اعضای جنس

مورد بالینی ۴-۱۹. نوکاردیوز منتشر

shin و همکارانش، مرد مسن ۶۳ ساله‌ای را توصیف نمودند که به دلیل سیروز کبدی ناشی از هپاتیت C یک پیوند کبد دریافت نمود. بیمار با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی همانند تاکرولیموس و پریدنیزون به مدت ۴ ماه درمان شد که در هر مورد با تب و درد در ناحیه پایین پا به بیمارستان بازمی‌گشت. علیرغم این که رادیوگرافی سینه نرمال بود اما اولترا سوند یک آبسه را در ماهیچه سلئوس نشان داد. در رنگ‌آمیزی گرم انجام‌شده روی چرک آسپیره‌شده از آبسه‌ها باسیل‌های گرم مثبتی که به صورت ضعیف رنگ گرم را به خود گرفته بودند مشاهده شدند و نوکاردیا پس از سه روز انکوباسیون رشد نمود. درمان با ایمی پنم آغاز شد، بیمار ۱۰ روز بعد تشنج نشان داد و دچار فلجی نسبی سمت چپ شد. مطالعات تصویربرداری مغزی سه زخم را آشکار ساخت. درمان با سفتریاکسون و آمیکاسین تغییر یافت. آبسه مغزی و زخم‌ها رفته رفته بهتر شدند و بیمار پس از ۵۵ روز بستری بودن در بیمارستان مرخص شد. این بیمار تمایل نوکاردیا برای عفونی کردن بیماران دارای نقص سیستم ایمنی و انتشار به مغز همچنین رشد کند ارگانیسم در کشت میکروبی و نیاز مربوطه برای درمان طولانی‌مدت را شرح می‌دهد.

می‌توانند بصورت اولیه بر اساس داشتن باسیل‌های اسید-فاست رشته‌ای و هایف‌های هوایی روی سطح کلونی تقسیم‌بندی شوند. تشخیص قطعی در سطح گونه دشوارتر می‌باشد، زیرا بیشتر گونه‌ها نمی‌توانند به طور صحیح توسط تست‌های بیوشیمیایی شناسایی شوند، اگرچه بسیاری از آزمایشگاه‌ها به انجام این آزمایش‌ها ادامه می‌دهند. شناسایی صحیح بیشتر گونه‌ها نیاز به آنالیز مولکولی ژن‌های اسید ریبونوکلئیک ریبوزومی (RNA) و ژن‌های Housekeeping (مثلا ژن پروتئین شوک حرارتی (Heat-shock protein gene) دارد. به عنوان جایگزین، نوکاردیا و همچنین سایر باکتری‌ها و قارچ‌ها را می‌توان به سرعت و با دقت توسط آنالیز پروتئین و اسپکتومتری جرمی (mass spectromery) در سطح گونه شناسایی نمود. اگرچه در حال حاضر این روش شناسایی ارگانیسم در آزمایشگاه‌های تشخیصی انجام می‌شود و این روش به سرعت به عنوان روش انتخابی برای شناسایی این ارگانیسم‌ها می‌باشد.



شکل ۱۳-۱۹. زخم پوستی ایجاد شده به وسیله *نوکاردیا*.

درمان، پیشگیری و کنترل

آنتی‌بیوتیک‌های دارای فعالیت علیه نوکاردیا شامل تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول (TMP-SMX)، آمیکاسین، ایمی‌پنم و سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف (برای مثال، سفتریاکسون و سفوتاکسیم) می‌باشند. از آنجایی که حساسیت آنتی‌بیوتیکی در بین ایزوله‌ها می‌تواند متفاوت باشد، تست‌های تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی جهت درمان اختصاصی باید انجام شود. TMP-SMX می‌تواند بعنوان درمان تجربی اولیه برای عفونت‌های پوستی در افراد دارای ایمنی طبیعی بکار برده شود. درمان آنتی‌بیوتیکی برای عفونت‌های شدید و عفونت‌های پوستی در بیماران دچار نقص ایمنی باید شامل دو یا سه آنتی‌بیوتیک از قبیل TMP-SMX بعلاوه آمیکاسین برای عفونت‌های تنفسی یا جلدی و TMP-SMX بعلاوه ایمی‌پنم یا یک سفالوسپورین برای عفونت‌های CNS می‌باشد. از آنجایی که نوکاردیا به آهستگی رشد می‌کند و با عودهای درمانی مرتبط می‌باشد، درمان طولانی‌مدت (تا ۱۲ ماه) توصیه می‌شود. در حالیکه پاسخ بالینی در بیماران با عفونت‌های موضعی مناسب بوده در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی با بیماری منتشره، پیش آگهی ضعیف می‌باشد.

نوکاردیاها در همه جا حاضر هستند، بنابراین جلوگیری از برخورد با آن‌ها غیر ممکن است. بیماری برونکوپولموناری ناشی از نوکاردیا در افراد دارای سیستم ایمنی کارآمد، غیرمتداول است و عفونت‌های جلدی اولیه می‌توانند با مراقبت مناسب از زخم پیشگیری شوند. در صورتیکه نوکاردیوز در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی مبتلا به بیماری ریوی

حفره‌ای تشخیص افتراقی داده شود و سریعا درمان گردد، عوارض ناشی از بیماری منتشره می‌تواند به حداقل برسد.

سایر باکتری‌های اسیدفاست ضعیف

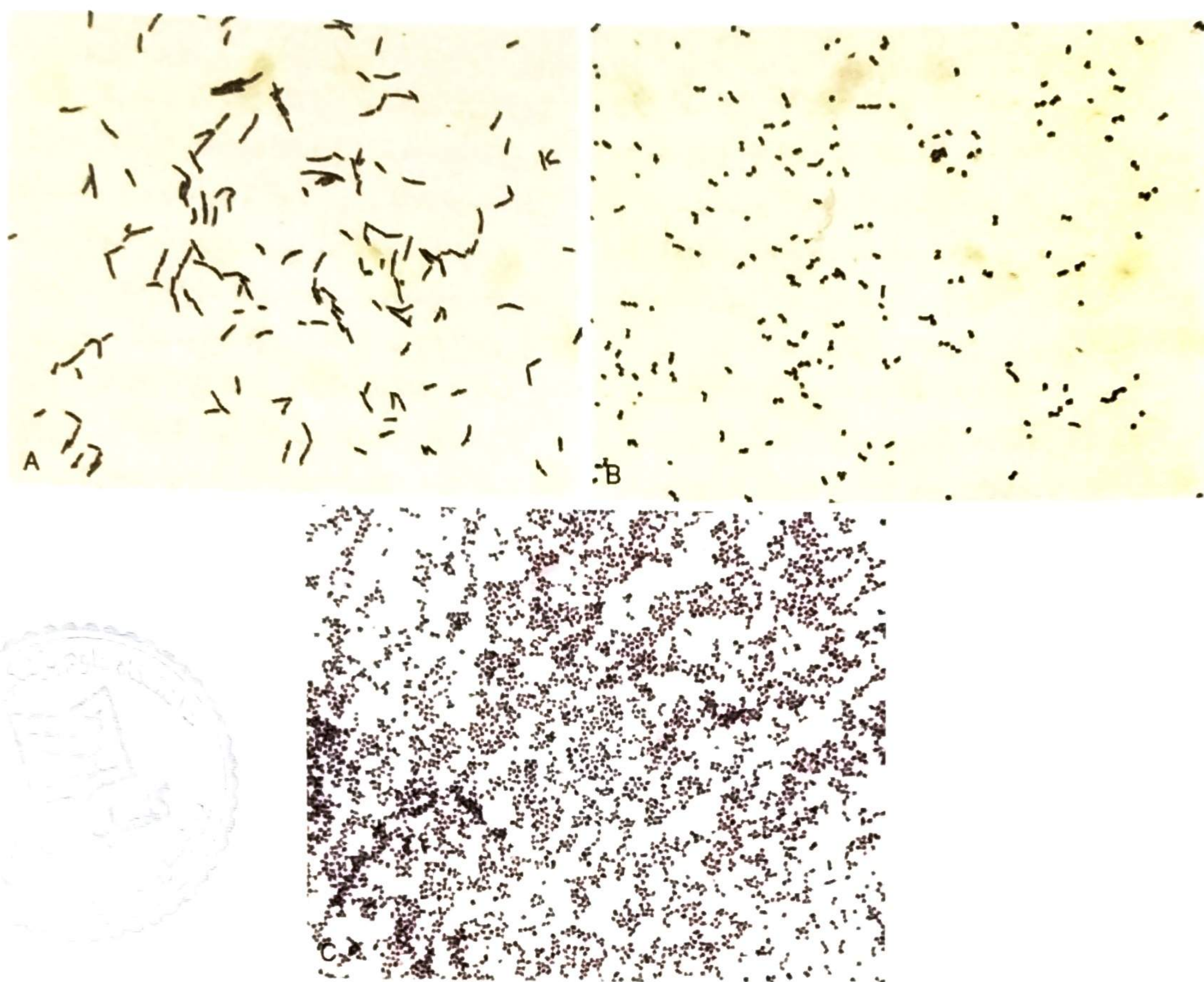
جنس *رودوکوکوس* شامل باکتری گرم مثبت و اسید-فاست ضعیف است که در ابتدا به صورت رشته مانند ظاهر می‌شود و سپس به شکل‌های کوکوئیدی تبدیل گردد (شکل ۴-۱۹). ممکن است شاخه شاخه شدن اولیه وجود داشته باشد، اما اشکال رشته‌ای شاخه دار که عموماً همراه با نوکاردیا دیده می‌شوند، در رودوکوکوس مشاهده نمی‌گردد. از گونه‌هایی که تاکنون شناخته شده‌اند، **رودوکوکوس اکوئی** مهمترین پاتوژن انسانی می‌باشد. در اصل *رودوکوکوس* اکوئی (قبلاً کورینه باکتریوم اکوئی نامیده می‌شد) یک پاتوژن حیوانی بویژه در حیوانات گیاهخوار محسوب می‌شد که گاها بیماری شغلی در میان دامپزشکان و کشاورزان ایجاد می‌کرد. این ارگانیسم به طور فزاینده‌ای به یک **پاتوژن متداول در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی** (مثلاً بیماران مبتلا به HIV و دریافت کنندگان پیوند) تبدیل شده است. جالب این که بیشتر بیماران مبتلا هیچ پیشینه‌ای از تماس با حیوانات گله‌ای و یا برخورد با خاک آلوده با کود حیوانات گیاهخوار را ندارند. افزایش شیوع عفونت‌های انسانی بیشترین ارتباط را با افزایش تعداد بیماران مبتلا به بیماری‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی بویژه سندروم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) و افزایش آگاهی نسبت به ارگانیسم دارد. احتمال دارد بسیاری از ایزوله‌ها قبلا نادیده گرفته شده و یا به اشتباه به عنوان باکتری‌های کورینه فرم بی‌اهمیت شناخته، شده بودند.

رودوکوکوس اکوئی همانند *نوکاردیا* یک ارگانیسم داخل سلولی اختیاری (Facultative Intracellular) است که در ماکروفاژها زنده می‌ماند و موجب التهاب گرانولوماتوز می‌شود که به **تشکیل آبسه (Abscess)** منتهی می‌شود. اگرچه فاکتورهای بیماریزای شناخته شده بیشماری شناسایی شده است، امّا پاتوفیزیولوژی دقیق این عفونت به طور ناقص شناخته شده است. به نظر می‌رسد افرادی که دارای کاهش تولید اینترفرون گاما هستند توانایی پاک کردن باکتری از عفونت‌های ریوی را ندارند.

در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی اغلب به طور معمول بصورت **بیماری ریوی مهاجم** (برای مثال ندول‌های ریوی، تراکم ریوی، آبسه‌های ریوی) و نشانه‌هایی از انتشار از خون به دیگر نقاط بدن (غدد لنفاوی، مننژها، پریکارد و پوست) مشاهده می‌شود. رودوکوکوس معمولاً سبب **عفونت‌های فرصت‌طلب** (مثلاً عفونت‌های پوستی پس از تروما، پریتونیت در بیماران تحت دیالیز بلند مدت و اندوفتالمیت ناشی از ضربه) در بیماران دارای سیستم ایمنی طبیعی می‌گردد.

رودوکوکوس روی محیط‌های غیر انتخابی انکوبه شده در شرایط هوازی، رشد می‌کند، اما پیگمان صورتی-سالمون (Salmon-pink Pigment) اختصاصی ممکن است حداقل طی ۴ روز قابل مشاهده نباشد. کلونی‌ها معمولا **موکوئیدی (Mucoid)** هستند اگر چه اشکال خشک نیز ممکن است دیده شوند. ارگانیسم‌ها می‌توانند بصورت اولیه توسط رشد آهسته خود، مورفولوژی ماکروسکوپی و میکروسکوپی و توانایی نگه داشتن رنگ **اسید-فاست** بصورت ضعیف (خاصیت اسید- فاستی عمدتاً هنگامی که باکتری روی محیط‌های مایکوباکتریومی رشد می‌کند، مشاهده می‌شود) شناسایی شوند. شناسایی قطعی در سطح گونه‌ها مشکل‌ساز است چرا که ارگانیسم‌ها نسبتا غیر فعال هستند و بنابراین تست‌های بیوشیمیایی مفید نمی‌باشند. همانند *نوکاردیا*، شناسایی صحیح در سطح گونه نیاز به توالی‌یابی ژن و یا تعیین پروفایل پروتئین به وسیله اسپکترومتری جرمی می‌باشد.

عفونت‌های ناشی از *رودوکوکوس* به سختی درمان می‌شوند. اگرچه در تست‌های انجام شده در محیط آزمایشگاه و تست‌های صورت گرفته بر روی مدل‌های حیوانی ترکیبات خاصی از داروها موثر می‌باشند، امّا تنها موفقیت‌های محدودی در درمان عفونت‌های انسانی بویژه در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی با تعداد سلول CD4 پایین (۵۰ درصد مرگ و میر) در مقایسه با بیماران دارای ایمنی کارآمد (۲۰ درصد مرگ و میر) مشاهده شده است. توصیه کنونی برای درمان عفونت‌های موضعی در بیماران دارای ایمنی کارآمد استفاده از یک ماکرولید وسیع‌الطیف (برای مثال، آزیترومایسین، کلاریترومایسین) یا فلوروکینولون (برای مثال، لووفلوکساسین) می‌باشد. عفونت‌های منتشره و عفونت‌ها در بیماران دارای ضعف



شکل ۱۴-۱۹. رودوکوکوس. A، رنگ‌آمیزی گرم پس از رشد در آبگوشت مغذی پس از ۴ ساعت. B، رنگ‌آمیزی گرم پس از رشد در آبگوشت مغذی پس از ۱۸ ساعت. C، رنگ‌آمیزی اسید-فاست ارگانیسم‌های رشد کرده بر روی محیط میدل بروک آگار مایکوباکتریومی پس از ۲ روز (به سلول‌های اسید-فاست قرمز رنگ توجه کنید).

سیستم ایمنی می‌بایست با ترکیبی از دو آنتی‌بیوتیک یا بیشتر که شامل حداقل یک آنتی‌بیوتیک بسیار نفوذکننده به درون ماکروفاژها باشد (برای مثال آمینوگلیکوزیدها، ونکومایسین، ایمی‌پنم، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، ریفامپین) کنترل شوند. پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها نباید مورد استفاده قرار گیرند چرا که مقاومت نسبت به این عوامل در رودوکوکوس متداول است و تاثیر هر نوع آنتی‌بیوتیک باید توسط تست در محیط آزمایشگاه تایید شود.

گوردونه و **تسوکامورلا** (Tsukamurella) قبلاً با رودوکوکوس طبقه‌بندی می‌شدند زیرا آن‌ها از نظر مورفولوژی شبیه به هم بوده، دارای مایکولیک اسید هستند و به **طور نسبی اسید فاست** می‌باشند. ارگانیسم‌ها در خاک وجود دارند و پاتوژن‌های فرصت طلب نادر در انسان‌ها می‌باشند. **گوردونه** با عفونت‌های ریوی و پوستی و همچنین عفونت‌های بیمارستانی ناشی از کنترهای داخل عروقی آلوده همراه می‌باشد. *تسوکامورلا* با عفونت‌های کتتر مرتبط می‌باشد. اهمیت جداسازی هر ارگانیسم‌ها در نمونه‌های بالینی باید به دقت ارزیابی گردد.

مطالعه موردی و سوال‌ها

یک مرد ۳۵ ساله با تاریخچه‌ای از استفاده داروی داخل رگی وارد کلینیک سلامت شد و از سرفه‌های مداوم و خشک، تب، بیقراری و آنوروکسی شکایت داشت. وی طی ۴ هفته، ۱۵ پوند وزن کم کرد و تعرق و لرز را تجربه کرد. رادیوگراف قفسه سینه در سراسر محدوده ریوی اینفیلتراسیون لکه‌ای را نشان داد. از آن جایی که بیمار سرفه‌های غیرترشحی داشت، خلط تحریک شده و برای باکتری‌ها، قارچ‌ها و کشت‌های مایکوباکتریومی و همچنین *پنوموسیستیس* ارسال شد. کشت‌های خون و آزمایش‌های سرولوژیک برای عفونت HIV انجام گرفت. مشخص شد که بیمار HIV مثبت است. نتیجه تمام کشت‌ها پس از ۲ روز انکوباسیون منفی بود. در عین حال، کشت‌ها از نظر *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* پس از یک هفته دیگر از انکوباسیون مثبت بودند.

۱. چه چیزی درباره دیواره سلولی مایکوباکتری منحصر به فرد است؟ و چه تاثیرات بیولوژیکی می‌تواند به ساختار دیواره سلولی کمک کند؟

۲. چرا مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در بیماران مبتلا به عفونت HIV بیماریزاتر از بیماران غیر مبتلا به HIV است؟

۳. دو نمود آزمایشگاهی عفونت مایکوباکتریوم لپره چیست؟ چگونه آزمایش‌های تشخیص برای این دو تفاوت قائل است؟

۴. چرا عفونت‌های مایکوباکتریومی باید با داروهای چندگانه برای مدت ۶ ماه یا بیشتر درمان شوند؟

پاسخ‌ها

۱. مایکوباکتریوم‌ها از لحاظ اسیدهای مایکولیک با زنجیره طویل در دیواره سلولی (یعنی ۷۰-۹۰ کربن) منحصر بفرد هستند. دیواره سلولی غنی از لیپید منحصربفرد ارگانیسم باعث خاصیت اسیدفاستی و مقاومت به دترجنت‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های ضد باکتریایی شایع و بسیاری از روشهای ضدعفونی می‌شود.

۲. در یک میزبان نرمال، تکثیر مایکوباکتریوم‌ها، سلولهای T کمکی (CD4+) و سیتوتوکسیک (CD8+) را تحریک می‌کند. سلولهای T، IFN-γ و سیتوکین‌های دیگری را آزاد می‌کنند که باعث فعال شدن ماکروفاژها شده و این ماکروفاژها می‌توانند مایکوباکتریوم‌ها فراگرفته و تخریب نمایند. به دلیل اینکه افراد HIV مثبت دچار سرکوب سلولهای CD4+ هستند، پاکسازی مایکوباکتریوم‌ها صورت نمی‌گیرد. از اینرو این بیماران در مقایسه با افراد دارای ایمنی کارآمد، پیشرفت سریع بیماری را دارند.

۳. طیف بیماری بالینی ایجاد شده توسط مایکوباکتریوم لپره از جذام توبرکلوئید تا جذام لپروماتوز متفاوت است. جذام توبرکلوئید یک فرم ملایم از بیماری است که توسط ماکولهای پوستی کم رنگ مشخص می‌شود، باسیل‌های موجود در بافت نسبتاً کم می‌باشند و واکنش ایمنی سلولی قوی است (تست پوستی مثبت). فرم لپروماتوز جذام با آسیب‌های پوستی بدشکل، ندول‌ها، پلاک‌ها، ضخیم شدن درم و درگیری مخاط بینی در ارتباط است. بیماران مبتلا به فرم لپروماتوز یک پاسخ آنتی‌بادی قوی به باسیل‌ها دارند اما ایمنی سلولی آنها ضعیف می‌باشد. به دلیل اینکه ایمنی سلولی عامل پاکسازی باسیل‌ها است، این نقص با وجود باسیل‌های فراوان در بافتهای عفونی مرتبط می‌باشد.

۴. مایکوباکتریوم‌ها ارگانیسم‌های نسبتاً کندرشدی هستند. از اینرو درمان طولانی‌مدت جهت از بین بردن باکتریها مورد نیاز می‌باشد. تقریباً ۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰۰ باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های بکار برده شده جهت درمان، مقاوم خواهد شد. میزان زیادی از باسیل‌ها معمولاً در یک عفونت وجود دارند، بنابراین اگر یک آنتی‌بیوتیک به تنهایی برای درمان استفاده شود، باسیل‌های مقاوم بسرعت به وجود خواهند آمد. از اینرو، معمولاً آنتی‌بیوتیک‌های متعددی در طی چندین ماه برای درمان بیمار آلوده بکار برده می‌شوند.

فصل ۲۰ نایسریا و جنس‌های وابسته

خانمی ۲۲ ساله با سابقه ۱ روزه از تب بالا، لرز و راش ماکولوپاپولار اریتروماتوز روی سینه، بازوها و پاها به بیمارستان مراجعه کرده بود. او دارای شمارش لوکوسیتی و سرعت رسوبی افزایش یافته بود. کشت‌های خون در زمان پذیرش از او گرفته شده و ۱۰ ساعت بعد با دیپلوکوک گرم منفی، مثبت بود. این بیمار به احتمال فراوان مبتلا به عفونت ناشی از نایسریا گونوره یا نایسریا مننژیتیدیس است زیرا باکتری‌های گرم منفی دیگری شبیه اینها نخواهد بود. تست‌های تکمیلی برای تعیین اینکه کدام باکتری مسئول بیماری است مورد نیاز خواهند بود.

۱. *نایسریا گونوره* و *نایسریا مننژیتیدیس* مهمترین اعضاء جنس نایسریا می‌باشند. چه چیزی این جنس را از دیگر باکتری‌ها متمایز نموده، و چه خصوصیات رشدی این دوگونه را از دیگر اعضاء این جنس افتراق می‌دهند؟
۲. فاکتورهای بیماریزایی اصلی هر ارگانیسم کدامند؟
۳. چرا برای *نایسریا مننژیتیدیس* واکسن وجود داشته، اما برای نایسریا گونوره وجود ندارد؟ کدام سروگروپ توسط واکسن نایسریا مننژیتیدیس دربرگرفته نمی‌شود و چرا این موضوع مهم است؟

پاسخ‌ها

۱. هیچ یک از دیگر جنس‌های باکتری‌ها، همانند نایسریا ظاهری کوکوباسیل گرم منفی کوچک ندارند. همچنین، اعضاء این جنس اکسیداز مثبت می‌باشند. این ویژگی به همراه مورفولوژی میکروسکوپی، امکان تشخیص احتمالی سریع را فراهم می‌کنند. *گونه‌های غیربیماریزا نایسریا* روی آگار مغذی رشد می‌کنند، در مقابل، *نایسریا مننژیتیدیس* روی آگار مغذی دارای رشد متغیر می‌باشد و *نایسریا گونوره* بر روی این محیط نمی‌تواند رشد نماید. خصوصیات بیوشیمیایی، به ویژه توانایی استفاده از کربوهیدرات‌های خاص از قبیل گلوکز و مالتوز، جهت افتراق این دو گونه استفاده می‌شود.
۲. پیلی، پروتئین‌های P or B و opa اتصال و نفوذ *نایسریا گونوره* را به داخل سلول‌های میزبان واسطه‌گری می‌کنند. LOS گونوککی آزاد شدن فاکتور نکروز دهنده توموری را تحریک می‌کند که سبب ایجاد اغلب علائم مرتبط با بیماری می‌باشد. کپسول *نایسریا مننژیتیدیس* باکتری‌ها را از فاگوسیتوز محافظت می‌کند و به باکتری‌ها اجازه می‌دهد که به درون سلول‌های میزبان وارد شوند و در آنجا تکثیر رخ می‌دهد. بیان اندوتوکسین LOS مسئول تظاهرات بالینی بیماری است.
۳. پلی‌ساکاریدهای کپسولی جهت تولید واکسن *نایسریا مننژیتیدیس* مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما *نایسریا گونوره* فاقد کپسول واقعی است. پروتئین‌های سطحی *نایسریا گونوره* برای تولید واکسن مفید نمی‌باشند. اگرچه واکسن مننگوککی حفاظت موثری را علیه سروتایپ‌های A، C، Y و W135 ایجاد می‌نمایند، اما سروتایپ B ایمونوژن خوبی نبوده و جزئی از واکسن نمی‌باشد. این موضوع مشکل‌زا است زیرا سروتایپ B یکی از سروتایپ‌های شایع مسئول مننژیت و مننگوکوکسمی در آمریکا و اروپا می‌باشد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

نایسریا گونوره

کلمات کلیدی

دیپلوکوک‌ها، گونوره، آرتریت، اوفتالمیا.

بیولوژی و بیماریزایی

- دیپلوکوک‌های گرم منفی با نیازهای رشد سخت‌گیرانه هستند.
- بهترین رشد را در دمای ۳۵ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد در محیط مرطوب همراه با Co2 دارد.
- اکسیداز و کاتالاز مثبت بوده و از مصرف اکسیداتیو گلوکز اسید تولید می‌کند.
- سطح خارجی دارای آنتی‌ژن‌های متعددی است شامل: پروتئین پیلی، پروتئین‌های Por، پروتئین‌های Opa، پروتئین‌های Rmp، گیرنده‌های پروتئینی برای ترانسفرین، لاکتوفرین و هموگلوبین؛ لیپواولیگوساکارید، ایمونوگلوبولین پروتئاز، بتالاکتاماز.
- برای خلاصه‌ای از فاکتورهای بیماریزایی به جدول ۲-۲۰ مراجعه کنید.

اپیدمیولوژی

- انسان‌ها تنها میزبان‌های طبیعی هستند.
- ناقل بودن به ویژه در خانم‌ها می‌تواند بدون علامت باشد.
- انتقال عمدتاً از طریق تماس جنسی رخ می‌دهد.
- تقریبا ۵۵۵۶۰۸ مورد در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده گزارش شده است (اعتقاد بر این است که بروز واقعی بیماری حداقل دو برابر این میزان می‌باشد)، ۷۸ میلیون مورد جدید در سراسر جهان تخمین زده می‌شود.
- بیماری اغلب در سیاه پوستان، افراد ۱۵ تا ۲۴ سال، ساکنین جنوب شرقی ایالات متحده، افرادی که دارای شریک‌های جنسی متعدد هستند شایع‌تر است.
- در بیمارانی که دارای نقص‌هایی در اجزاء انتهایی کمپلمان هستند خطر بالاتر بیماری منتشر وجود دارد.

بیماری‌ها

- برای خلاصه‌ای از بیماری‌های بالینی به کادر ۱-۲۰ مراجعه کنید.

تشخیص

- رنگ‌آمیزی گرم نمونه‌های اورترال تنها برای خانم‌های دارای علامت دقیق است.
- کشت حساس و اختصاصی است اما در اغلب آزمایشگاه‌ها با آزمایش‌های تکثیر اسید نوکلئیک جایگزین شده است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- سفتریاکسون همراه با آزیترومایسین یا داکسی سایکلین هم‌اکنون درمان انتخابی است، اگرچه مقاومت سطح بالا به سفالوسپورین‌ها مشاهده شده است.
- برای نوزادان پروفیلاکسی با نیترات نقره ۱ درصد انجام می‌شود، اوفتالمیانوناتاروم با سفتریاکسون درمان می‌گردد.
- پیشگیری متشکل از آموزش بیمار، استفاده از کاندوم‌ها یا کشنده‌های اسپرم همراه با نونوکسی نول ۹ (فقط به طور نسبی مؤثر است) و پیگیری شدید شریک‌های جنسی بیماران عفونی می‌باشد.
- واکسن‌های مؤثر در دسترس نیستند.

نایسریا مننژیتیدیس

کلمات کلیدی

دیپلوکوک‌ها، مننژیت، مننگوکوکسمی، پنومونی، واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- دیپلوکوک‌های گرم منفی با نیازهای رشد سخت گیرانه است.
- بهترین رشد را در ۳۵ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در محیط مرطوب دارد.
- اکسیداز و کاتالاز مثبت بوده و از مصرف اکسیداتیو کربوهیدرات‌ها اسید تولید می‌کند.
- آنتی‌ژن‌های سطح خارجی شامل کپسول پلی‌ساکاریدی، پیلی و لیپواولیگوساکاریدها می‌باشند.
- کپسول باکتری‌ها را از فاگوسیتوز با واسطه آنتی‌بادی محافظت می‌کنند.
- گیرنده‌های اختصاصی برای پیلی مننگوکوکی به باکتری امکان کلونیزاسیون در نازوفارنکس و تکثیر را می‌دهد؛ اصلاحات پس از ترجمه پیلی نفوذ به سلول میزبان و گسترش فرد به فرد را افزایش می‌دهد.
- باکتری‌ها می‌توانند در برابر کشتار درون سلولی در عدم حضور ایمنی همورال زنده بمانند.
- اغلب تظاهرات بالینی به واسطه اندوتوکسین هستند.

اپیدمیولوژی

- انسان‌ها تنها میزبان‌های طبیعی می‌باشند.
- گسترش فرد به فرد از طریق آئروسل شدن ترشحات مجرای تنفسی رخ می‌دهد.
- بالاترین میزان بروز بیماری در بچه‌های کمتر از ۱ سال، افراد نگهداری شونده در ارگان‌ها و بیماران دارای نقص‌هایی در اجزاء انتهایی کمپلمان، است.
- بیماری اندمیک و اپیدمیک اغلب توسط سرگروه‌های W135، X، A، B و C و Y ایجاد می‌شود؛ پنومونی اغلب توسط سرگروه‌های Y و W135 ایجاد می‌شود، سروگروه‌های A و W135 مرتبط با بیماری در کشورهای توسعه نیافته هستند.
- بیماری در سراسر جهان و اغلب در

ماه‌های خشک و سرد سال رخ می‌دهد.

بیماری‌ها

- برای خلاصه‌ای از بیماری‌های بالینی به کادر ۱-۲۰ مراجعه کنید.

تشخیص

- رنگ‌آمیزی گرم مایع مغزی نخاعی حساس و اختصاصی است اما برای نمونه‌های خون دارای ارزش محدودی است (ارگانیسم‌های بسیار کمی معمولاً وجود دارند به جز در سپسیس شدید).
- کشت روش تشخیصی قطعی است اما ارگانیسم سخت رشد بوده و وقتی در شرایط سرد و خشک قرار می‌گیرد به سرعت از بین می‌رود.
- تست‌های مورد استفاده برای شناسایی آنتی‌ژن‌های مننگوکوکی غیر حساس و غیر اختصاصی هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می‌کنند دارای ایمنی غیرفعال (در طی ۶ ماه اول) هستند.
- درمان تجربی بیماران مشکوک به منتژیت یا باکتریمی باید با سفتریاکسون آغاز گردد، اگر ایزوله به پنی‌سیلین حساس است درمان را می‌توان به پنی‌سیلین G تغییر داد.
- برای افرادی که با مبتلایان به بیماری در تماس هستند کموپروفیلاکسی با ریفامپین، سیپروفلوکساسین یا سفتریاکسون انجام می‌گردد.
- برای ایمونوپروفیلاکسی، واکسیناسیون کمک کننده کموپروفیلاکسی خواهد بود، واکسیناسیون فقط برای سروگروه‌های A، C، Y و W135 استفاده می‌شود، واکسن مؤثری برای سروگروه B وجود ندارد، واکسیناسیون برای سروگروه A در آفریقا ارائه شده است.

در خانواده نایسریاسیه، سه جنس باکتری از نظر پزشکی با اهمیت هستند: *نایسریا*، *ایکنلا* و *کینگلا* (جدول ۱-۲۰). سایر جنس‌های این خانواده به ندرت در انسان بیماری ایجاد می‌کنند و در این بخش به آن‌ها نمی‌پردازیم. جنس نایسریا شامل ۳۵ گونه می‌باشد، که دو گونه آن یعنی **نایسریا گونوره (Neisseria gonorrhoeae)** و **نایسریا منتژیتیدس (Neisseria meningitidis)** پاتوژن‌های انسانی مطلق هستند. بقیه گونه‌ها معمولا در سطوح مخاطی اوروفارنکس و نازوفارنکس وجود دارند و گاهی نیز در غشاءهای مخاطی آنوژنیتال (مقعدی - تناسلی) کلونیزه می‌شوند. بیماری‌های ناشی از نایسریا گونوره و نایسریا منتژیتیدیس به خوبی شناخته شده‌اند، سایر *گونه‌های نایسریا* خاصیت بیماریزایی کمی داشته و معمولاً عفونت‌های فرصت‌طلب ایجاد می‌کنند (کادر ۱-۲۰). **ایکنلا کورودنس (Eikenella corrodens)** و **کینگلا کینگا (Kingella kingae)** اوروفارنکس انسان را کلونیزه می‌کنند و پاتوژن‌های فرصت طلب نیز می‌باشند.

نایسریا گونوره و نایسریا منتژیتیدیس

عفونت‌های ناشی از *نایسریا گونوره* مخصوصا بیماری سوزاک منتقله از راه جنسی از قرن‌ها پیش شناخته شده است. با وجود درمان‌های آنتی‌بیوتیکی مؤثر، سوزاک هنوز یکی از شایع‌ترین بیماری‌های منتقله از طریق تماس جنسی در ایالات متحده آمریکا است. حضور *نایسریا گونوره* در نمونه بالینی همیشه با اهمیت می‌باشد. در مقابل، سویه‌های نایسریا منتژیتیدیس می‌توانند نازوفارنکس افراد سالم را بدون ایجاد بیماری کلونیزه کنند یا می‌توانند باعث منتژیت اکتسابی از جامعه، سپسیس سریعاً کشنده و ناتوان‌کننده یا برونکوپنومونی شوند. پیشرفت سریع از وضعیت جسمانی سالم به بیماری تهدید کننده زندگی برخلاف واکنش به اکثر پاتوژن‌های دیگر می‌تواند سبب ایجاد ترس و وحشت در جامعه شود.

فیزیولوژی و ساختار

گونه‌های *نایسریا* باکتری‌های گرم منفی، هواری،

جدول ۱-۲۰. نایسریاسیه مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
نایسریا (*Neisseria*)	بعد از اینکه اولین بار پزشک آلمانی بنام Albert Neisser، این باکتری را به عنوان عامل سوزاک توصیف نمود، به این نام، نامگذاری گردید.
نایسریا گونوره (*N. gonorrhoeae*)	*gone* به معنای دانه، *rhoia* به معنای جریان (جریان دانه‌ها؛ اشاره به بیماری سوزاک دارد)
نایسریا مننژیتیدیس (*N. meningitidis*)	*meningis* به معنی پرده‌های پوشانده مغز، itis به معنی التهاب (اشاره به التهاب مننژها در مننژیت دارد)
ایکنلا (*Eikenella*)	پس از M.Eiken؛ کسی که اولین بار تایپ گونه را در این جنس نام نهاد، نامگذاری شد.
ایکنلاکورودنس (*E. corrodens*)	*corrodens* یعنی جویدن یا خوردن (اشاره به کلونی‌هایی از این گونه که باعث تجزیه آگار می‌شوند، دارد).
کینگلا (*Kingella*)	پس از باکتریولوژیست آمریکایی به نام Elizabeth king نامگذاری گردید.

معمولا به صورت کوکوئید (دارای ۰/۶ تا ۱ میکرومتر قطر) هستند که به صورت جفت (دیپلوکوک (Diplococci)) آرایش می‌یابند و از سمت مقعر روبروی هم قرار می‌گیرند (شبیه دانه‌های قهوه (Coffee Beans)) (شکل ۱-۲۰). همه گونه‌ها اکسیداز مثبت (Oxidase Positive) هستند و اغلب کاتالاز (Catalase) تولید می‌کنند که این ویژگی همراه با مورفولوژی رنگ آمیزی گرم موجب شناسایی احتمالی سریع ایزوله بالینی می‌گردد. از اکسیداسیون کربوهیدارت‌ها (اما نه تخمیر آن‌ها) اسید تولید می‌شود. و از این خصوصیت به طور تاریخی برای افتراق گونه‌های نایسریا استفاده می‌شده است. هم‌اکنون روش‌های سریع‌تر از قبیل اسپکترومتری جرمی برای شناسایی این باکتری‌ها استفاده می‌شوند.

گونه‌های بیماریزا و غیر بیماریزا *نایسریا* همچنین می‌توانند بر اساس رشد آنها روی بلادآگار و نوترینت آگار افتراق داده شوند. سویه‌های غیر بیماریزا روی هر دو محیط رشد می‌کنند، *نایسریا مننژیتیدیس* روی بلادآگار

کادر ۱-۲۰. نایسریاسیه: خلاصه‌های بالینی

نایسریا گونوره

سوزاک: به وسیله ترشحات چرکی در محل درگیر (مانند مجرای ادراری، سرویکس، اپیدیدیم، پروستات و مقعد) بعد از یک دوره کمون ۲ تا ۵ روزه مشخص می‌شود.

عفونت‌های منتشر: انتشار عفونت از مجرای ادراری ـ تناسلی از طرق خون به پوست و مفاصل صورت میگیرد.

بوسیله راش پوستولار همراه با پایه اریتماتوز و آرتریت چرکی در مفاصل درگیر مشخص می‌شود.

افتالمیانئوناتاروم: عفونت چرکی چشم که در هنگام تولد نوزاد کسب می‌شود.

نایسریا مننژیتیدیس

مننژیت: التهاب چرکی مننژها که با سردرد، علایم مننژیت و تب ارتباط دارد. میزان مرگ و میر بالا می‌باشد، مگر اینکه سریعا با آنتی‌بیوتیک‌های مناسب درمان شود.

مننگوکوکسمی: عفونت منتشره بوده که به وسیله ترومبوز عروق خونی کوچک و درگیری چند ارگانی مشخص می‌شود. ضایعات پوستی کوچک و پتشیال، بهم پیوند یافته و ضایعات هموراژیک بزرگتری به وجود می‌آورند.

پنومونی: حالت ملایم‌تر از بیماری مننگوکوکی است که به وسیلهٔ برونکوپنومونی در افراد دارای بیماری ریوی زمینه‌ای مشخص می‌شود.

ایکنلا کورودنس

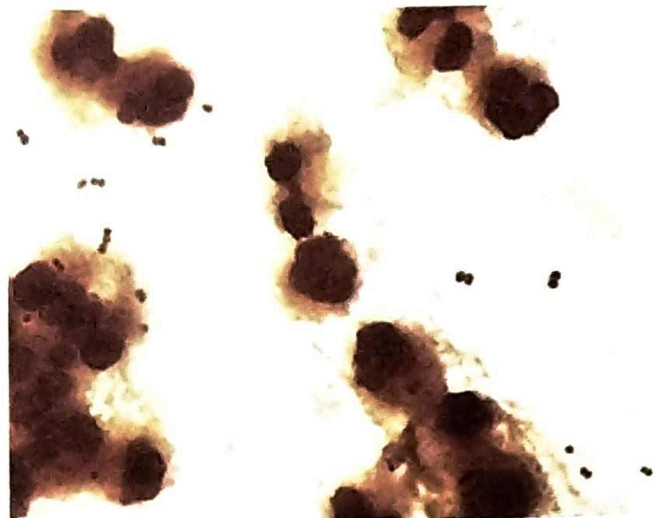
زخم‌های گاز گرفتگی انسان: این عفونت‌ها با تروماهایی (مانند گاز گرفتن، صدمات حاصل از مشت خوردن) که سبب ورود باکتری از دهان به بافت‌های عمیق می‌شوند، ارتباط دارد.

اندوکاردیت تحت حاد: عفونت اندوکاردیوم قلب که به وسیله شروع تدریجی از تب با درجه پایین، تعریق شبانه و لرز مشخص می‌شود

کینگلا کینگا

اندوکاردیت تحت حاد: همانند ایکنلا کورودنس.

رشد می‌نماید و رشد متغیری بر روی نوترینت آگار دارد و *نایسریا گونوره* نمی‌تواند بر روی این محیط‌ها رشد نماید. تمام سویه‌های نایسریا گونوره جهت رشد به سیستین (Cystine) و یک منبع انرژی (مانند گلوکز، پیروات و لاکتات) نیاز دارند و بسیاری سویه‌ها نیز به محیط‌های غنی شده با اسیدهای آمینه، پورین‌ها، پیریمیدین‌ها و ویتامین‌ها نیاز دارند. برای خنثی سازی اثر سمی اسیدهای چرب، به



شکل ۱-۲۰. *نایسریا مننژیتیدیس* در مایع مغزی نخاعی. به نحوه قرارگیری و آرایش کوکسی‌های دوتایی که از پهلو به طور فشرده بهم چسبیده‌اند که از مشخصه این جنس است توجه کنید.

محیط‌ها نشاسته محلول (Soluble Starch) اضافه می‌شود. بنابراین *نایسریا گونوره* تنها بر روی **شکلات آگار** غنی شده و سایر محیط‌های حاوی مکمل، رشد می‌کند. دمای رشد اپتیمم این باکتری، **دمای ۳۵ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد** است و این باکتری‌ها در دماهای پایین‌تر به طور ضعیف زنده می‌مانند. یک هوای مرطوب حاوی **۵ دی اکسید کربن** برای رشد *نایسریا گونوره* مورد نیاز بوده یا باعث افزایش رشد می‌گردد. این خصوصیات رشد دارای اهمیت عملی است به این معنی که نایسریا جداسازی نخواهد شد مگر اینکه نمونه روی محیط‌های غنی شده مناسب کشت داده شود. اگرچه ماهیت پرنیاز این ارگانیسم، جداسازی آن را از نمونه‌ها بالینی مشکل می‌سازد با این وجود، این ارگانیسم به راحتی از طریق تماس جنسی از شخصی به شخص دیگر منتقل می‌شود.

ساختار دیواره سلولی *نایسریا گونوره* و *نایسریا مننژیتیدیس* تیپیک باکتری‌های گرم منفی است. لایه پپتیدوگلیکان نازک بین غشاء سیتوپلاسمی و غشاء خارجی قرار گرفته است. فاکتور اصلی بیماریزایی برای *نایسریا مننژیتیدیس*، کپسول پلی‌ساکاریدی است. اگرچه سطح خارجی نایسریا گونوره با کپسول کربوهیدارتی حقیقی پوشیده نشده است، اما سطح سلول نایسریا گونوره دارای بار **منفی شبیه کپسول (Capsule-like Negative Charge)** می‌باشد. تفاوت‌های آنتی ژنی در کپسول پلی ساکاریدی (Polysaccharide Capsule) *نایسریا مننژیتیدیس*، اساس گروه بندی سرولوژیک این باکتری‌ها در محیط آزمایشگاه بوده و نقش عمده‌ای را در تعیین اینکه کدام سویه ایجاد بیماری می‌نماید، بازی می‌کند. در حال حاضر، ۱۳ سروگروه از نایسریا مننژیتیدیس شناسایی شده اند که ۶ سروگروه (A، B، C، X، Y و W135) مرتبط با بیماری اپیدمیک و اندمیک هستند.

سویه‌های بیماریزا و غیر بیماریزا *نایسریا* دارای **پیلی (Pili)** هستند که از غشاء سیتوپلاسمی تا غشاء خارجی امتداد می‌یابد. پیلی واسطه تعدادی از اعمال شامل اتصال به سلول‌های میزبان، انتقال مواد ژنتیکی و حرکت است و نیز به نظر می‌رسد وجود پیلی در *نایسریا گونوره* و *نایسریا مننژیتیدیس* برای بیماریزایی با اهمیت باشد. بخشی از آن به دلیل آن است که پیلی اتصال باکتری به سلول‌های اپی‌تلیال فاقد مژه را واسطه‌گری می کند و سبب ایجاد مقاومت به کشتار توسط نوتروفیل‌ها می‌گردد. پیلی‌ها از زیر واحدهای پروتئینی تکراری بنام **پیلین‌ها (Pilins)** تشکیل شده‌اند. پروتئین‌های پیلین در انتهای آمینی، دارای ناحیه حفاظت شده و در انتهای کربوکسیلی نمایان شده، دارای ناحیه بسیار متغیر است. فقدان ایمنی به عفونت مجدد ناشی از *نایسریا گونوره* بخشی به علت تغییرات آنتی ژنی در بین پروتئین‌های پیلین و بخشی به علت تغییرات فازی در بیان پیلین می‌باشد که این فاکتورها تولید واکسن‌های مؤثر بر علیه سوزاک را با مشکلاتی مواجه نموده‌اند.

سایر خانواده‌های عمده از پروتئین‌ها، در غشاء خارجی قرار دارند. **پروتئین‌های پورین (Porin Proteins)**، پروتئین‌های سراسری غشاء خارجی هستند که سوراخ‌ها یا کانال‌هایی را جهت عبور مواد مغذی به داخل سلول و خروج محصولات دفعی از سلول تشکیل می‌دهند. نایسریا گونوره و نایسریا مننژیتیدیس دارای دو ژن پورین یعنی porA و porB هستند. هر دو محصولات ژن یعنی **پروتئین‌های porA** و **porB** در *نایسریا مننژیتیدیس* بیان می‌شوند، اما ژن *PorA* در *نایسریا گونوره* خاموش می‌باشد. بنابراین نه تنها porB مهمترین پروتئین غشاء خارجی در نایسریا گونوره است (تقریبا ۶۰ درصد پروتئین‌های غشاء خارجی گونوکوکی را تشکیل میدهد) بلکه همچنین این پروتئین جهت زنده ماندن *نایسریا گونوره* باید از نظر عملکردی فعال

باشد. چنین به نظر می رسد که هدف منطقی برای واکسن باشد، با این وجود، porB در دو کلاس آنتی ژنی مشخص یعنی PorB1A و PorB1B، همراه با بسیاری از واریانت‌های مشخص از نظر سرولوژی، بیان می‌شود. بنابراین، اگرچه پروتئین porB در تمام گونوکوک‌ها بیان می‌شود، اما به علت وجود میزان زیادی آنتی ژن و نیز تغییرات آنتی ژنی فراوان این پروتئین، آن را به هدف ضعیفی جهت تولید واکسن، تبدیل نموده است.

porB جهت بیماریزایی *نایسریا گونوره* با اهمیت می‌باشد زیرا این پروتئین‌ها می‌توانند با دگرانولاسیون نوتروفیل‌ها (یعنی ادغام فاگولیزوزوم که سبب کشتن باکتری‌های درون سلولی می‌شود) تداخل نموده و احتمالا باکتری را در برابر پاسخ التهابی میزبان محافظت کنند. علاوه بر این، porB همراه با سایر ادهسین‌ها، تهاجم باکتری را به سلول‌های اپیتلیال تسهیل می‌نماید. در پایان بیان برخی آنتی ژن‌های porB سبب مقاومت باکتری در برابر کشندگی سرم به واسطه کمپلمان می‌گردد.

پروتئین‌های Opa (پروتئین‌های کدورت (Opacity Proteins)) خانواده‌ای از پروتئین‌های غشایی هستند که در اتصال به سلول‌های اپیتلیال و فاگوسیتی نقش دارند و برای انتقال سیگنال از سلولی به سلول دیگر (Cell-to-Cell Signaling) مهم هستند. آلل‌های مختلفی از این پروتئین‌ها می‌توانند به وسیله ایزوله‌های منفرد بیان شوند. *نایسریا گونوره* که پروتئین Opa (Opa Protein) را بیان می‌کند، هنگام رشد در کشت کلونی‌های کدر و غیرشفاف (بیان کننده منشاء نام آن است) ایجاد می‌کند. کلونی‌های کدر عمدتا از افراد دارای بیماری موضعی (یعنی اندوسرویسیت، اورتریت، فارنژیت، پروکتیت) جداسازی می‌شوند و کلونی‌های شفاف عمدتا با بیمای التهاب لگن و عفونت‌های منتشر مرتبط می‌باشند.

سومین گروه از پروتئین‌های موجود در غشاء خارجی، پروتئین‌های **Rmp** بسیار حفاظت شده [Highly Conserved] (پروتئین‌های قابل تغییر در هنگام احیاء (Reduction-modifiable Proteins)) می‌باشند. این پروتئین‌ها تولید آنتی‌بادی‌هایی را تحریک می‌کنند که با فعالیت باکتری‌کشی سرم علیه نایسریا بیماریزا تداخل می‌کنند.

آهن برای رشد و متابولیسم *نایسریا گونوره* و *نایسریا مننژیتیدیس* ضروری است. این نایسریاهای بیماریزا قادر هستند برای آهن با میزبان‌های انسانی خود رقابت کنند و آهن مورد نیاز خود را از طریق اتصال گیرنده‌های سطح باکتریایی خاص به ترانسفرین سلول میزبان تأمین کنند. احتمالا دلیل اینکه این باکتری‌ها پاتوژن‌های مطلق انسانی هستند، اختصاصی بودن این اتصال ترانسفرین انسان باشد. وجود این گیرنده در اغلب باکتری‌هایی که سیدروفور تولید می‌کنند تا آهن را جمع کنند، کاملا متفاوت می‌باشد. همچنین گونوکوک‌ها دارای انواع مختلفی از گیرنده‌های سطحی دیگر برای سایر کمپلکس‌های آهن‌دار میزبان شامل لاکتوفرین و هموگلوبین هستند.

یکی دیگر از آنتی ژن‌های اصلی در دیواره سلولی، لیپواولیگوساکارید (LOS) می‌باشد. این آنتی‌ژن از لیپید A و یک اولیگوساکارید مرکزی تشکیل شده است اما فاقد پلی ساکارید آنتی ژن O موجود در لیپوپلی‌ساکارید (LPS) بسیاری از باسیل‌های گرم منفی است. بخش لیپید A دارای فعالیت اندوتوکسینی می‌باشد. هر دو *نایسریا گونوره* و *نایسریا مننژیتیدیس*، در هنگام رشد سریع به طور خود به خودی وزیکول‌های غشاء خارجی (Outer Membrane Blebs) آزاد می‌کنند. این وزیکول‌ها (Blebs) حاوی LOS و پروتئین‌های سطحی بوده و ممکن است هم سمیت ناشی از اندوتوکسین را افزایش دهند و هم به وسیله اتصال به آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه پروتئین‌ها، از باکتری‌های در حال تکثیر محافظت نماید.

نایسریا گونوره و *نایسریا مننژیتیدیس*، ایمنوگلوبولین A1(Ig) پروتئاز (Immunoglobulin (Ig) A1 Protease) تولید می‌کنند که IgA1 را در ناحیه لولا می‌شکند. این عمل باعث ایجاد قطعات Fc و Fab که از نظر ایمونولوژیکی غیرفعالند، می‌گردد. همچنین برخی سویه‌های *نایسریا گونوره* بتالاکتامازها (β-lactamases) را تولید می‌کنند که می‌توانند پنی‌سیلین را تجزیه کنند.

بیماریزایی و ایمنی

گونوکوک‌ها به سلول‌های مخاطی اتصال یافته و به داخل سلول‌ها نفوذ کرده و تکثیر می‌یابند و سپس از طریق سلول‌ها به فضای زیر اپیتلیال یعنی جایی که عفونت بنا

نهاده می‌شود، وارد می‌شوند. پروتئین‌های Opa، porB و پیلی موجب اتصال و نفوذ باکتری به داخل سلول‌های میزبان می‌گردند. LOS گونوکوکی آزادسازی سایتوکین‌های پیش التهابی فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا (TNF-α) را تحریک می‌کند که منجر به ایجاد اکثر علایم مرتبط با بیماری گونوکوکی می‌گردد.

IgG3 غالب‌ترین IgG تولید شده در پاسخ به عفونت گونوکوکی می‌باشد. اگرچه پاسخ آنتی‌بادی علیه PorB ضعیف است، اما آنتی‌بادی‌های سرم علیه پروتئین Opa، پیلین و LOS به آسانی قابل شناسایی هستند. آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه LOS می‌توانند کمپلمان را فعال نمایند و سبب آزادسازی C5a کمپلمان می‌شوند که اثر کموتاکسی بر روی نوتروفیل‌ها دارد، با این وجود، آنتی بادی‌های IgG و IgA1 ترشحی ایجاد شده علیه پروتئین Rmp می‌توانند این پاسخ آنتی بادی‌های باکتریوسیدال را مهار کنند.

آزمایش‌های انجام شده بر روی کشت‌های بافت نازوفارنکس نشان دادند که مننگوکوک‌ها به طور انتخابی به گیرنده‌های اختصاصی بر روی سلول‌های استوانه‌ای بدون مژه نازوفارنکس قرار دارند، متصل می‌گردند. وجود کپسول با اتصالات سلول اپی‌تلیال تداخل می‌نماید بنابراین سنتز قبل از اتصال در جهت کاهشی تنظیم می‌شود. به دنبال اتصال، مننگوکوک‌ها می‌توانند تکثیر یافته و توده‌های بزرگی از باکتری‌های چسبیده با سلول‌های میزبان را تشکیل دهند. در عرض چند ساعت بعد از اتصال، پیلی دچار تغییرات پس از ترجمه شده و منجر به پایداری توده‌ها می‌گردد. این امر باعث افزایش توانایی باکتری‌ها در نفوذ با سلول‌های میزبان و نیز آزاد شدن در مسیرهای هوایی گشته و بنابراین انتشار فرد به فرد بصورت بالقوه افزایش می‌یابد.

بیماری مننگوکوکی در بیماران فاقد آنتی‌ادی‌های اختصاصی علیه کپسول ساکاریدی و سایر آنتی‌ژن‌های باکتریایی رخ می‌دهد. نوزادان در ابتدا از طریق انتقال غیر فعال آنتی بادی‌های مادری محافظت می‌شوند. زمانی که نوزادان به سن ۶ ماهگی می‌رسند، این ایمنی محافظتی کاهش می‌یابد و این یافته با این عقیده که شیوع بیماری در کودکان زیر ۲ سال از همه بالاتر است، همخوانی دارد. سیستم ایمنی به وسیله کلونیزاسیون با *نایسریا مننژیتیدیس*

جدول ۲-۲۰. فاکتورهای بیماریزایی نایسریا گونوره

فاکتور بیماریزایی	اثر بیولوژیکی
پیلین (Pilin)	پروتئینی که واسطه اتصال اولیه باکتری به سلول‌های غیر مژک دار انسانی (مانند اپیتلیوم واژن، لوله تخمدان و حفره دهانی) می‌باشد. سبب تداخل در کشتن وابسته به نوتروفیل می‌گردد.
پروتئین Por (پروتئین I)	پروتئین پورین: از طریق جلوگیری از ادغام فاگولیزوزوم در نوتروفیل‌ها باعث افزایش بقاء داخل سلولی باکتری می‌گردد.
پروتئین Opa (پروتئین II)	پروتئین کدورت: واسطه اتصال محکم باکتری به سلول‌های یوکاریوت می‌باشد.
پروتئین Rmp (پروتئین III)	پروتئین قابل تغییر هنگام احیاء: سبب محافظت سایر آنتی ژن‌های سطحی (پروتئین Por، لیپواولیگوساکارید) از آنتی بادی‌های باکتری کش می‌شود.
پروتئین اتصال یابنده به ترانسفرین	واسطه کسب آهن جهت متابولیسم باکتری می‌باشد.
پروتئین اتصال یابنده به لاکتوفرین	واسطه کسب آهن جهت متابولیسم باکتری می‌باشد.
پروتئین اتصال یابنده به هموگلوبولین	واسطه کسب آهن جهت متابولیسم باکتری می‌باشد.
LOS	لیپواولیگوساکارید: دارای خاصیت اندوتوکسینی است.
IgA1 پروتئاز	سبب تخریب IgA1 می‌شود (نقش آن در بیماریزایی نامشخص است.)
بتالاکتاماز	سبب هیدرولیز حلقه بتالاکتام در پنی‌سیلین می‌گردد.

یا سایر باکتری‌ها با آنتی ژن‌های دارای واکنش متقاطع (مانند کلونیزاسیون با گونه‌های بدون کپسول *نایسریا*، برخورد با آنتی‌ژن K1 *اشریشیاکلی* (*Escherichia coli* K1 Antigen) که با پلی ساکارید کپسولی گروه B (Group B Capsular Polysaccharide) واکنش متقاطع نشان می‌دهد) تحریک می‌شود. همچنین فعالیت باکتریوسیدالی به وجود کمپلمان نیاز دارد. تخمین زده می‌شود بیماران دچار کمبود اجزاء C5، C6، C7 یا C8 کمپلمان حدود ۶۰۰۰ بار بیشتر

در خطر کسب بیماری مننگوکوکی می‌باشند. اگرچه ایمنی عمدتا توسط پاسخ ایمنی هومورال ایجاد می‌شود، اما پاسخ لنفوسیتی نسبت به آنتی ژن‌های مننگوکوکی در مبتلایان به بیماری حاد به طور چشمگیری کاهش می‌یابد.

همانند *نایسریا گونوره*، مننگوکوک‌ها به داخل واکوئل‌های فاگوسیتی وارد شده و قادرند از مرگ داخل سلولی فرار کرده و سپس تکثیر یافته و به فضای زیر اپیتلیال مهاجرت نمایند. کپسول پلی ساکاریدی، *نایسریا مننژیتیدیس* را در برابر تخریب فاگوسیتی محافظت می‌کند. آسیب عروقی منتشره مرتبط با عفونت‌های مننگوکوکی (آسیب اندوتلیال، التهاب دیواره‌های عروقی، ترومبوز، انعقاد منتشر درون عروقی [DIC]) غالبا به علت فعالیت اندوتوکسینی ناشی از LOS موجود در غشاء خارجی می‌باشد.

اپیدمیولوژی

سوازک (Gonorhea) به طور طبیعی تنها در انسان اتفاق می‌افتد و هیچ مخزن دیگری برای آن شناسایی نشده است. سوزاک پس از کلامیدیا، شایع‌ترین بیماری منتقله از طریق تماس جنسی در ایالات متحده می‌باشد. میزان عفونت در زنان و مردان مشابه است و شیوع بیماری در سیاه پوستان در مقایسه با آمریکایی‌های هیسپانیک و سفیدپوستان به طور چشمگیری بالاتر است و بالاترین میزان شیوع آن در جنوب شرقی ایالات متحده می‌باشد. اوج بروز بیماری در گروه سنی ۱۵ تا ۲۴ سال است. بروز بیماری از سال ۱۹۷۸ کاهش یافت، اگرچه از سال ۱۹۹۶ سرعت این کاهش بیماری، کم شده است و عفونت‌های گنوکوکی از سال ۲۰۱۰ افزایش پیدا کرده است. در سال ۲۰۱۷، تقریبا ۵۵۵۶۰۸ عفونت جدید در ایالات متحده گزارش شدند و این بالاترین تعداد عفونت‌ها در بیش از ۲۵ سال می‌باشد. با این وجود، حتی این تعداد بالا، کمتر از میزان بروز واقعی بیماری است زیرا تشخیص و گزارش عفونت‌های گونوکوکی به طور کامل انجام نمی‌شود. مقامات بهداشت عمومی معتقدند که عفونت‌های جدید ممکن است دو برابر تعداد گزارش شده باشد. آنچه در آمریکایی‌ها دیده می‌شود در مقایسه با تخمین سال ۲۰۱۲ سازمان بهداشت جهانی که تخمین ۷۸ میلیون مورد جدید گونوره در سراسر جهان را می‌زند، ناچیز است.

نایسریا گونوره عمدتا از طریق تماس جنسی منتقل می‌شود. زنان در هنگام یک تماس جنسی با مرد آلوده تا ۵۰ درصد احتمال خطر کسب عفونت را دارند، در حالی که این میزان در مردان هنگام تماس جنسی با زن آلوده، ۲۰ درصد می‌باشد. خطر ابتلا به عفونت در اشخاصی که تماس‌های جنسی متعددی با شریک‌های جنسی آلوده دارند، افزایش می‌یابد.

مخزن اصلی گونوکوک‌ها، افراد آلوده بدون علامت می‌باشند. حالت ناقلیت بدون علامت (Asymptomatic Carriage) در زنان بسیار شایعتر از مردان است. حدود نیمی از زنان آلوده، عفونت‌های بدون علامت یا علایم ملایم دارند، در حالی که اغلب مردان در ابتدا علامت دار می‌باشند. در افرادی که درمان نشده‌اند معمولا علایم بالینی در طی چند هفته از بین می‌رود، اما سپس حالت ناقلیت بدون علامت ممکن است ایجاد شود. همچنین مکان عفونت، حالت ناقلیت را مشخص می‌کند مثلا عفونت‌های گلو و رکتوم نسبت به عفونت‌های تناسلی به طور شایعتر بدون علامت هستند.

بیماری اندمیک مننگوکوکی در سراسر جهان رخ میدهد، اما بیماری‌های اپیدمیک در کشورهای در حال توسعه شایع می‌باشد. انتشار اپیدمیک بیماری ناشی از ظهور یک سویه جدید و بیماریزای مننگوکوک در یک جمعیت حساس می‌باشد. بعد از جنگ جهانی دوم، پاندمی‌های بیماری در کشورهای توسعه یافته غیرشایع بوده است. برای مثال در ایالات متحده آمریکا میزان بیماری مننگوکوکی از اواخر سال ۱۹۹۰ در حال کاهش است به طوریکه فقط حدود ۳۷۰ مورد در سال ۲۰۱۶ گزارش شده است. در مقابل، طغیان‌های این بیماری هر ۵ تا ۱۲ سال زیر صحرای آفریقا رخ می‌دهد که میزان حمله می‌تواند به ۱ درصد جمعیت برسد. از میان ۱۳ سروگروه مننگوکوک، تقریبا تمام بیماری‌ها به وسیله سروگروه‌های A ، B ، C، X، Y و W135 ایجاد می‌شوند. در اروپا و آمریکا، سروگروه‌های B، C و Y عامل مننژیت (Meningitis) یا مننگوکوکسمی (Meningococcemia) هستند. سروگروه A مسئول ۸۰ تا ۸۵ درصد موارد بیماری در ۲۶ کشور تشکیل‌دهنده کمربند مننژیت زیر صحرای آفریقا است، و W135 مسئول طغیان در حال جریان مننژیت در شیلی است.. سروگروه‌های

Y و W135 شایع‌ترین سروگروه‌های مرتبط با پنومونی مننگوکوکی (Meningococcal Pneumonia) هستند.

نایسریا مننژیتیدیس از طریق قطرات تنفسی در بین افرادی که در تماس نزدیک و طولانی با هم هستند از قبیل اعضای یک خانواده که در شرایط خانوادگی یکسانی زندگی می‌کنند و یا در سربازانی که در پادگان‌های نظامی با هم زندگی می‌کنند، منتقل می‌شود. از آنجایی که دانش آموزان همکلاسی و کارکنان بیمارستان تماسی نزدیک و طولانی با یکدیگر ندارند، به میزان کمتری در معرض خطر کسب بیماری هستند، مگر اینکه این افراد در تماس نزدیک با ترشحات تنفسی یک فرد عفونی قرار بگیرند.

انسان‌ها تنها ناقلین طبیعی برای *نایسریا مننژیتیدیس* هستند. مطالعات انجام گرفته بر روی ناقلین بدون علامت *نایسریا مننژیتیدیس* نشان دادند که تفاوت زیادی در شیوع این بیماری وجود دارد که از ۱ تا ۴۰ درصد متغیر می‌باشد. بالاترین میزان حالت ناقلیت دهانی و نازوفارنژیال در بچه‌های دبستانی و بالغین جوان مشاهده می‌شود، این نوع ناقلیت در جمعیت‌هایی که وضعیت اقتصادی اجتماعی پایینی دارند نیز بالا است (زیرا در مناطق پرجمعیت انتشار شخص به شخص روی می‌دهد). حالت ناقلیت بیماری با تغییر فصل تغییر نمی‌کند، اما بیماری در طی ماه‌های سرد و خشک سال بیشترین شیوع را دارد. معمولا حالت ناقلیت به صورت موقتی بوده و با ایجاد آنتی بادی‌های اختصاصی، از بین می‌رود. بیماری اندمیک در کودکان کمتر از ۵ سال (به ویژه نوزادان کمتر از سن ۶ ماه)، نوجوانان و بالغین جوان، بیشترین شیوع را دارد. افراد دچار نقص سیستم ایمنی، افراد مسن و افرادی که در مکان‌های بسته زندگی می‌کنند (مثلا پادگان‌های نظامی و زندان‌ها) در طی اپیدمی‌ها، مستعد کسب عفونت می‌باشند.

بیماری‌های بالینی

نایسریا گونوره

سوزاک (Gonorrhea)

عفونت تناسلی در مردان عمدتا به مجرای ادراری (Urethra) محدود می‌شود. بعد از یک دوره کمون ۲ تا ۵ روزه، ترشحات چرکی مجرای ادراری و سوزش ادرار ایجاد می‌گردد (شکل ۲-۲۰). عملاً تمام مردان آلوده دارای علایم حاد می‌باشند. اگرچه عوارض بیماری در مردان به ندرت ایجاد می‌شوند اما اپیدیدیمیت، پروستاتیت و آبسه‌های اطراف مجرای ادراری ممکن است بروز نماید. مکان اولیه عفونت در زنان گردن رحم (Cervix) است زیرا باکتری‌ها سلول‌های اپیتلیال استوانه‌ای اندوسرویکس را آلوده می‌کنند. ارگانیسم نمی‌تواند سلول‌های اپیتلیال سنگفرشی که در واژن زنان بعد از بلوغ دیده می‌شود را آلوده نماید. بیماران علامت دار به طور شایع ترشحات چرکی واژن، سوزش ادرار و درد شکم را تجربه می‌کنند. عفونت‌های تناسلی بالا رونده شامل التهاب لوله‌های فالوپ (Salpingitis)، آبسه‌های لوله‌های فالوپ - تخمدان و بیماری التهابی لگن در ۱۰ تا ۲۰ درصد از زنان مشاهده می‌شوند. اگرچه عفونت اولیه در بسیاری از خانم‌ها فاقد علامت است ولی خطر PID، بارداری‌های اکتوپیک، ناباروری، آرتریت مخرب و عفونت‌های منتشر در آنها افزایش می‌یابد.

گونوکوکسمی

عفونت‌های منتشر همراه با سپتی سمی و عفونت‌های پوست و مفاصل در ۱ تا ۳ درصد از زنان عفونی و با درصد بسیار کمتری در مردان عفونی اتفاق می‌افتد (مورد بالینی ۱-۲۰). میزان زیادی از عفونت‌های منتشر در زنان به علت چندین عفونت بدون علامت درمان نشده در آن‌ها، ایجاد می‌شوند. تظاهرات بالینی بیماری منتشر شامل تب، آرترالژی مهاجر، آرتریت چرکی در مچ دست، زانوها و



شکل ۲-۲۰. ترشح چرکی مجرای ادراری در فرد مبتلا به اورتریت.

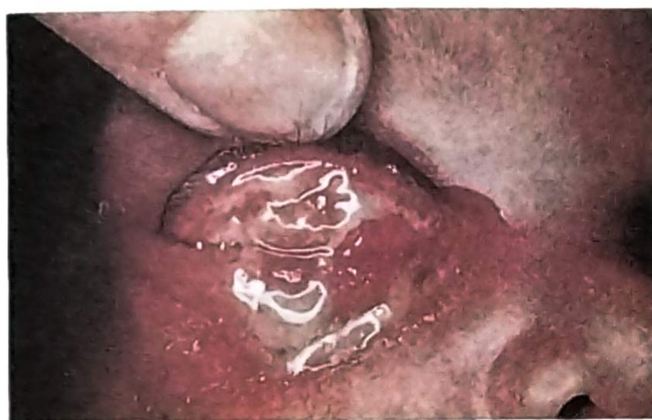
مورد بالینی ۱-۲۰. آرتریت گونوکوکی

آرتریت گونوکوکی یک علامت شایع عفونت منتشره *نایسریا گونوره* می باشد. Fam و همکارانش شش بیمار مبتلا به این بیماری را شرح داده است بیمار زیر که دارای علامت تیپیک می باشد از جمله این بیماران می باشد. یک دختر ۱۷ ساله با سابقه تب ۴ روزه، لرز، بی قراری، گلودرد، راش پوستی و پلی آرترالژی در بیمارستان پذیرش شد. او عنوان نمود که از نظر جنسی فعال بوده و سابقه ۵ هفته ای از ترشحات واژینال زرد رنگ فراوان داشته و تحت درمان قرار نگرفته است. در زمان مراجعه او دارای لزیون های پوستی ماکولوپاپولار اریتماتوز بر روی بازو، ران و قوزک پا خود بوده و در مفصل متاکارپوفالنگئال، مچ دست، زانو، قوزک پا و مفصل میدتارسال دارای التهاب شدید بوده است. تعداد لوکوسیت ها و سرعت سدیمنتاسیون او افزایش داشت. کشت های سرویکس از نظر *نایسریا گونوره* مثبت بودند اما نمونه های خون، ترشحات لزیون های پوستی و مایع مفصلی همه استریل بودند. بیماری به عنوان سوزاک منتشره همراه با پلی آرتریت تشخیص داده شد و با موفقیت با پنی سیلین G برای مدت ۲ هفته درمان شد. این مورد بالینی محدودیت های کشت را در عفونت های منتشره و ارزش تاریخچه دقیق را شرح می دهد.



شکل ۳-۲۰. ضایعات پوستی در عفونت منتشره گونوکوکی. ضایعات کلاسیک بزرگ همراه با ضایعات نکروتیک و خاکستری مرکزی در یک پایه اریتروماتوز.

پاشنه پا و یک راش پوستولی با پایه اریتماتوز در اندام‌های تحتانی، اما نه در سر و تنه، می‌باشند (شکل ۳-۲۰). *نایسریا* *گونوره* سبب ایجاد آرتریت چرکی (Purulent Arthritis) در بالغین می‌شود.


شکل ۴-۲۰. افتالمیا نئوناتوروم گونوکوکی. ادم پلک، اریتما و ترشح چرکی مشخص، مشاهده می‌شود. یک اسمیر رنگ آمیزی شده توسط رنگ گرم، تعداد زیادی ارگانیسم و سلول‌های التهابی را آشکار می‌سازد.

سایر سندروم‌های نایسریا گونوره. سایر بیماری‌های مرتبط با *نایسریا گونوره* شامل پری هپاتیت [سندروم فیتز- هوگ-کورتیس (Fitz-Hugh-Curtis Syndrome)]، کونژنکتیویت چرکی (شکل ۴-۲۰) به ویژه در نوزادان آلوده در طی زایمان طبیعی (اوفتالمیا نئوناتاروم (Ophthalmia Neonatorum))، سوزاک انورکتال در مردان همجنس باز و فارنژیت می‌باشد.

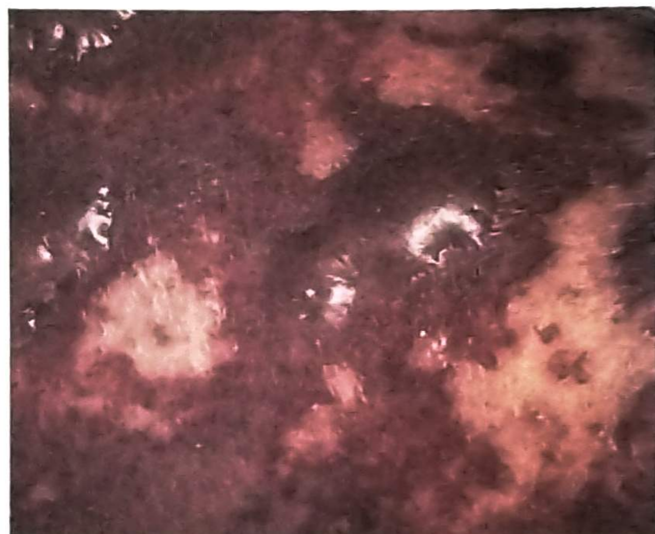
نایسریا مننژیتیدیس

مننژیت. معمولا بیماری به صورت ناگهانی با سردرد، علایم مننژیت و تب شروع می‌شود. با این وجود، بسیاری از کودکان خردسال ممکن است تنها علایم غیر اختصاصی مانند تب و استفراغ را داشته باشند. میزان مرگ و میر در افراد درمان نشده نزدیک ۱۰۰ درصد بوده، اما این میزان در بیمارانی که سریعا با آنتی‌بیوتیک مناسب درمان می‌شوند کمتر از ۱۰ درصد می‌باشد. بروز عوارض عصبی پایین است و شایع‌ترین موارد گزارش شده آن شامل اختلالات شنوایی، ناتوانی‌های ذهنی و آرتریت می‌باشند.

مننگوکوکسمی. سپتی سمی (مننگوکوکسمی) با یا بدون مننژیت، یک بیماری تهدید کننده زندگی است (مورد بالینی ۲-۲۰). ترومبوز عروق خونی کوچک و گرفتاری چندین ارگان بدن از ویژگی‌های برجسته بالینی این بیماری

مورد بالینی ۲-۲۰. بیماری مننگوکوکی

Gardner مرد ۱۸ ساله از قبل سالمی را شرح می دهد که با شروع تب شدید و سردرد به بخش اورژانس محلی مراجعه نموده است. دمای بدن او بالا رفته (۴۰ درجه سانتی گراد) بود، دارای تاکی کاردی (۱۴۰ پالس در هر دقیقه) و کاهش فشار خون (فشار خون ۷۰/۴۰ میلی متر جیوه) بود. بر روی سینه او پتشی قابل مشاهده بود. اگر چه نتیجه کشت CSF گزارش نشده بود، از کشت های خون بیمار نایسریا مننژیتیدیس جدا شد. علی رغم تجویز سریع آنتی بیوتیک و دیگر اقدامات حمایتی وضعیت بیمار به سرعت بدتر شده و او ۱۲ ساعت پس از ورود به بیمارستان فوت کرد. این بیمار پیشرفت سریع بیماری مننگوککی را حتی در بالغین جوان سالم توصیف می نماید.



شکل ۵-۲۰. ضایعات پوستی در یک بیمار مبتلا به مننگوکوکسمی. به ضایعات پتشی که در حال بهم پیوستن و تشکیل ضایعات هموراژیک هستند، توجه کنید.

می‌باشند. ضایعات پوستی کوچک و پتشیال بر روی تنه و اندام‌های انتهایی بدن شایع بوده و ممکن است منجر به ایجاد ضایعات هموراژیک بزرگتر گردند (شکل ۵-۲۰). انعقاد درون عروقی منتشر (DIC) همراه با شوک و تخریب دو طرفی غدد آدرنال (سندروم واترهوس - فریدریچسن (Waterhouse-Friderichsen Syndrome)) ممکن است به دنبال ایجاد این بیماری، روی دهد. همچنین ممکن است یک سپتی سمی مزمن و ملایم مشاهده شود. باکتریمی ممکن است برای چند روز یا چند هفته پایدار بماند و تنها علایم این عفونت، تب با درجه پایین، آرتریت، ضایعات پتشی در پوست می‌باشد. پاسخ به درمان آنتی‌بیوتیکی در بیماران مبتلا به این شکل از بیماری معمولا عالی می‌باشد.

سایر سندروم‌های نایسریا مننژیتیدیس

سایر عفونت‌های ایجاد شونده توسط *نایسریا* مننژیتیدیس شامل پنومونی، آرتریت و اورتریت (عفونت مجرای ادراری) می‌باشد. پنومونی مننگوکوکی معمولا به دنبال عفونت مجرای تنفسی ایجاد می‌شود. علایم این بیماری شامل سرفه، درد قفسه سینه، رال‌ها (صداهای تنفسی)، تب و لرز می‌باشد. شواهدی مبنی بر وجود فارنژیت در اغلب افراد آلوده وجود دارد. پیش آگهی در مبتلایان به پنومونی مننگوکوکی، خوب می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

رنگ آمیزی گرم در تشخیص عفونت گونوکوکی در مردان مبتلا به اورتریت چرکی، بسیار حساس (حساسیت بیش از ۹۰ درصد) و اختصاصی (اختصاصیت بیش از ۹۸ درصد) است. با این وجود، حساسیت رنگ آمیزی گرم در تشخیص عفونت در مردان فاقد علایم بالینی حدود ۶۰ درصد یا کمتر می‌باشد. همچنین این آزمایش در تشخیص سرویسیت گونوکوکی (Gonococcal Cervicitis) در زنان علامت‌دار یا فاقد علامت تقریبا غیرحساس است، با این وجود هنگامی که یک تکنسین مجرب دیپلوکوک‌های گرم منفی را در درون لوکوسیت‌های پلی مورفونوکلئر مشاهده می کند، نتیجه مثبت قابل اعتماد می‌باشد. از اینرو در مردان و زنان فاقد علامت همه رنگ‌آمیزی‌های گرم که نتایج آنها منفی است باید مورد تأیید قرار گیرند.

همچنین رنگ‌آمیزی گرم برای تشخیص اولیه آرتریت چرکی مفید می‌باشد، اما جهت تشخیص *نایسریا گونوره* در مبتلایان به ضایعات پوستی، عفونت‌های آنورکتال و یا فارنژیت، غیرحساس و غیر اختصاصی است. گونه‌های کامنسال *نایسریا* در اوروفارنکس و نیز باکتری‌های موجود در دستگاه گوارشی که از نظر شکل شبیه نایسریا هستند می‌توانند با نایسریا گونوره اشتباه شوند.

نایسریا مننژیتیدیس می‌تواند به آسانی در مایع مغزی نخاعی (CSF) مبتلایان به مننژیت مشاهده شود (شکل ۱-۲۰ را ببینید)، مگر اینکه بیماران قبلا درمان ضد

میکروبی دریافت کرده باشند. در خون اغلب مبتلایان به باکتریمی ناشی از سایر ارگانیسم‌ها، تعداد بسیار اندکی باکتری وجود دارد، بنابراین رنگ آمیزی گرم برای آن‌ها ارزش چندانی ندارد. در مقابل، در خون مبتلایان به بیماری حاد مننگوکوکی معمولا تعداد زیادی ارگانیسم وجود دارد که می‌توان این ارگانیسم‌ها را در لکوسیت‌های خون محیطی رنگ‌آمیزی شده با گرم مشاهده نمود.

شناسایی آنتی ژن

تست تشخیص آنتی ژن جهت شناسایی *نایسریا گونوره* نسبت به کشت و تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک (NAATs)، حساسیت کمتری دارد و بنابراین توصیه نمی‌شوند، مگر اینکه روی نمونه‌های منفی تست‌های تأییدی انجام شوند. در گذشته تست‌های تجاری جهت ردیابی و شناسایی آنتی ژن‌های کپسولی مننگوکوک موجود در CSF، خون و ادرار (جایی که آنتی ژن‌های مننگوکوک ترشح می‌شوند) به طور گسترده‌ای استفاده می‌شدند، اما در سال‌های اخیر انجام نمی‌گیرند زیرا این تست‌ها نسبت به رنگ آمیزی گرم حساسیت کمتری دارند و نیز نتایج کاذب به ویژه با نمونه‌های ادرار می‌تواند روی دهد.

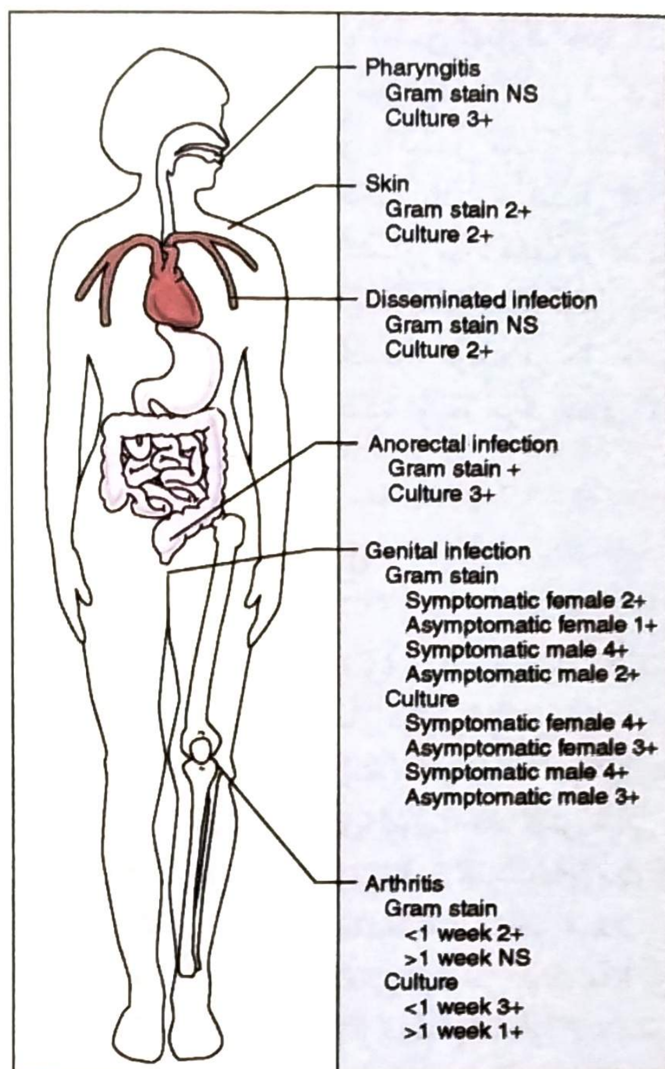
تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک (NAATs) اختصاصی *نایسریا گونوره* برای تشخیص مستقیم باکتری در نمونه‌های بالینی توسعه یافته‌اند. تست‌های استفاده کننده از این آزمایش‌ها، حساس، معمولاً اختصاصی و سریع (نتایج در طی ۱ تا ۲ ساعت حاضر می‌باشند) می‌باشند. در حال حاضر NAATs بسیار سریع (کمتر از ۱۰ دقیقه) در حال توسعه هستند و باید در طی چند سال آینده ارائه شوند. با این اتفاقات به صورت دراماتیک تشخیص و درمان بیماری‌های منتقل شونده از راه جنسی تغییر خواهد کرد. مشکل اولیه NAATs این است که نمی‌توان از آنها جهت بررسی مقاومت دارویی پاتوژن‌های شناسایی شده، استفاده نمود.

کشت

اگر در هنگام جمع‌آوری و پردازش نمونه‌ها دقت کافی اعمال شود، *نایسریا گونوره* را می‌توان به راحتی از نمونه‌های تناسلی جداسازی نمود (شکل ۶-۲۰). از آنجایی که سایر ارگانیسم‌های کومنسال به طور نرمال سطوح مخاطی را کلونیزه می‌کنند، باید تمام نمونه‌های تناسلی، رکتال و گلو در هر دو **محیط‌های غیرانتخابی** (مانند شکلات بلاد آگار) و **محیط‌های انتخابی [Selective Media]** که رشد ارگانیسم‌های آلوده کننده را سرکوب می‌کنند (مانند محیط تایر مارتین تغییر یافته [Modified Thayer-Martin Medium]) تلقیح شوند. برخی سویه‌های گونوکوک به وسیله ونکومایسین (Vancomycin) موجود در اغلب محیط‌های انتخابی مهار می‌شوند، بنابراین باید از یک محیط غیرانتخابی نیز استفاده شود. همچنین رشد ارگانیسم‌ها توسط اسیدهای چرب و فلزات کمیاب موجود در هیدرولیزات‌های پپتون (Peptone Hydrolysates) و آگار موجود در سایر محیط‌های متداول آزمایشگاهی (مانند بلاد آگار، آگار مغذی) مهار می‌شوند. اگر نمونه‌ها خشک شوند، گونوکوک‌ها سریعا از بین می‌روند. بنابراین در هنگام جمع‌آوری نمونه‌ها می‌توان با تلقیح مستقیم نمونه به یک محیط از قبل گرم شده، از خشک و سرد شدن نمونه‌ها جلوگیری کرد.

هنگام نمونه‌گیری، باید اندوسرویکس به طور مناسبی در دسترس باشد تا به میزان کافی نمونه جمع‌آوری شود. اگرچه باکتری‌ها می‌توانند از ترشحات اندوسرویکس موجود در واژن جداسازی شوند اما نمونه واژن برای خانم‌های فاقد علامت کافی نیست. هر چند اندوسرویکس شایع‌ترین مکان عفونت در زنان می‌باشد، اما در زنان بدون علامت و نیز مردان دوجنسی و همجنس باز ممکن است کشت‌های رکتال تنها نمونه‌های مثبت باشند. نتایج کشت خون معمولا تنها در طی هفته اول عفونت در بیماران با عفونت منتشره، از نظر گونوکوک‌ها مثبت می‌باشد. علاوه بر این، جهت جداسازی گونوکوک از نمونه‌های خون به شرایط انتقالی ویژه‌ای نیاز می‌باشد، زیرا افزودنی‌های موجود در محیط‌های کشت خون می‌توانند برای *نایسریا* سمی باشند. اگر نمونه‌ها هنگام بروز آرتریت جمع‌آوری شوند، کشت نمونه‌های تهیه شده از مفاصل آلوده مثبت خواهند



شکل ۶-۲۰. تشخیص آزمایشگاهی نایسریا گونوره، NS، اختصاصی یا حساس نیست.

بود، اما کشت نمونه‌های پوستی معمولا منفی می‌باشند.

نایسریا مننژیتیدیس معمولا به میزان بالایی در CSF، خون و خلط وجود دارد. اگرچه مننگوکوک توسط فاکتورهای سمی موجود در محیط کشت و فاکتورهای ضد انعقادی موجود در کشت‌های خون مهار می‌شود، اما کشت مننگوکوک نسبت به کشت *نایسریا گونوره*، مشکلات کمتری دارد. هنگام پردازش نمونه‌های خون و CSF باید کاملا مراقب بود زیرا سویه‌های عامل بیماری‌های منتشره، بیماریزاتر بوده و برای کارکنان آزمایشگاه یک خطر بالقوه محسوب می‌شوند.

شناسایی

گونه‌های بیماریزای *نایسریا* به صورت اولیه بر اساس جداسازی دیپلوکوک‌های گرم منفی و اکسیداز مثبت که می‌توانند در شکلات بلاد آگار و محیط‌های انتخابی برای گونه‌های بیماریزای *نایسریا* رشد کنند، شناسایی می‌شوند. تشخیص قطعی به وسیله الگوی اکسیداسیون کربوهیدارت‌ها و سایر تست‌ها از قبیل اسپکترومتری جرمی MALDI، انجام می‌گیرد.

درمان، پیشگیری و کنترل

در گذشته پنی‌سیلین آنتی‌بیوتیک انتخابی برای درمان سوزاک بود، با این وجود، امروزه پنی‌سیلین به دلیل آنکه غلظت داروی مورد نیاز برای از بین بردن سویه‌های حساس به طور پیوسته افزایش یافته است و مقاومت گسترده شایع شده است. همچنین مقاومت به تتراسایکلین‌ها و سیپروفلوکساسین، شایع می‌باشد. و آنتی‌بیوتیک دیگری جهت درمان توصیه نشده است. امروزه مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) درمان دو دارویی با سفتریاکسون و آزیترومایسین را پیشنهاد می‌کند. مقاومت به هر یک از این آنتی‌بیوتیک‌ها بصورت جهانی مشاهده شده است با این وجود به صورت ترکیبی هنوز مؤثر باقی مانده‌اند اگرچه مشخص نیست که این دستاورد درمانی تا چه مدت مؤثر خواهد بود.

تلاش‌های عمده جهت کنترل اپیدمی‌های سوزاک شامل آموزش، تشخیص سریع و پیگیری غربالگری تماس‌های جنسی می‌باشد. عفونت‌های مزمن می‌توانند منجر به عقیم شدن فرد شوند. عفونت‌های بدون علامت، مخزن دائمی بیماری بوده و منجر به بروز بالاتر عفونت‌های منتشره میگردند. پیشگیری دارویی (Chemoprophylaxis) با پمادهای چشمی نیترات نقره ۱ درصد، تتراسایکلین ۱ درصد و یا اریترومایسین ۰/۵ درصد به طور معمول برای عفونت‌های چشمی گونوکوک (افتالمیا نئوناتاروم) استفاده می‌شود. با این وجود پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی جهت جلوگیری از ایجاد بیماری تناسلی غیر مؤثر است و پیشنهاد نمی‌شود. با وجودی که علاقه زیادی جهت تولید واکسن مؤثر علیه *نایسریا گونوره* وجود دارد اما هنوز هیچ واکسن مؤثری موجود نمی‌باشد. ایمنی نسبت به عفونت ناشی از *نایسریا گونوره* به طور ضعیفی شناخته شده است. آنتی بادی‌های ایجاد شده بر علیه آنتی ژن‌های

پیلی، پروتئین‌های Por و LOS قابل شناسایی هستند. با این وجود، عفونت‌های مکرر در افراد بی بند و بار از نظر جنسی، شایع است. فقدان ایمنی محافظت کننده تا حدودی به علت تغییرات آنتی ژنی در سویه‌های گونوکوک می‌باشد. مناطق متغیر در انتهای کربوکسیل پروتئین پیلی، نواحی غالب از نظر ایمنولوژیک ملکول هستند. آنتی بادی‌های ایجاد شده بر علیه این نواحی متغیر، سبب محافظت از عفونت مجدد با سویه همولوگ شود، اما محافظت متقاطع در برابر سویه‌های هترولوگ کامل نمی‌باشد. همچنین این تغییرات آنتی ژنی عدم کارایی واکسن‌های ایجاد شده بر علیه پروتئین‌های پیلین را توجیه می‌کنند.

به طور اولیه برای درمان عفونت‌های *نایسریا مننژیتیدیس* باید سفوتاکسیم یا سفتریاکسون استفاده شود. اگر ارگانیسم نسبت به پنی‌سیلین حساسیت داشت می‌توان درمان را به پنی‌سیلین G تغییر داد. کموپروفیلاکسی برای افراد در معرض تماس عمده با بیماران مبتلا به بیماری مننگوکوکی (افرادی که در معرض مستقیم ترشحات تنفسی بودند یا بیش از ۸ ساعت تماس نزدیک با بیمار داشته‌اند) پیشنهاد می‌شود. امروزه ریفامپین، سیپروفلوکساسین یا سفتریاکسون جهت پروفیلاکسی توصیه می‌شوند.

ریشه‌کنی آنتی‌بیوتیکی مننگوکوک در جمعیتی که ناقل سالم باکتری هستند، غیرموثر می‌باشد، بنابراین تلاش‌ها باید بر روی درمان پیشگیری کننده افراد در معرض تماس با بیماران مبتلا و نیز افزایش سطح ایمنی علیه سروگروپ شایع ایجاد کننده بیماری، متمرکز گردد. هم‌اکنون دو واکسن چهار ظرفیتی (یک واکسن پلی‌ساکاریدی و یک واکسن کونژوگه پلی‌ساکاریدی - پروتئینی) در ایالات متحده مجوز گرفتند که علیه سروگروپ‌های Y ، C ، A و W135 موثر هستند. واکسن کونژوگه را برای همه افراد بین سنین ۱۱ یا ۱۲ سال توصیه می‌شود و یک دوز یادآور در سن ۱۶ سالگی باید استفاده شود. همچنین سایر بالغین در خطر بالا برای ابتلا به بیماری مننگوکوکی باید با واکسن چهارظرفیتی واکسینه شوند. متأسفانه پلی ساکارید گروه B (Group B Polysaccharide) مننگوکوک، ایمونوژن ضعیفی بوده و از نظر آنتی‌ژنی مرتبط با پلی‌ساکارید موجود در بافت‌های عصبی انسان است. تلاش‌ها برای تولید واکسن‌های پروتئینی گروه B در حال انجام است.

در دسامبر سال ۲۰۱۰ یک واکسن کونژوگر جدید برای سروگروه A مننگوکوک به طور موفقیت‌آمیزی در آفریقا ارائه شد و در مناطقی که این واکسن مورد استفاده قرار گرفت میزان بروز مننژیت کاهش یافت. در سال ۲۰۱۶ واکسن در ۱۶ کشور از ۲۶ کشور مورد هدف در کمربند مننژیت آفریقا با هدف حذف اپیدمی‌های مننگوکوکی ناشی از سروگروه A مورد استفاده قرار گرفت. در حال حاضر اپیدمی‌ها در این کشورها عمدتاً توسط سرگروه‌های C و W ایجاد می‌شوند.

دیگر گونه‌های نایسریا

گونه‌های *نایسریا* مانند *نایسریا سیکا* و *نایسریا موکوزا* به صورت ارگانیسم‌های کامنسال در اوروفارنکس قرار دارند. این ارگانیسم‌ها در ایجاد مننژیت، استئومیلیت، اندوکاردیت، عفونت‌های برونکوپولمونری، اووتیت حاد گوش میانی و سینوزیت حاد نقش دارند. بروز واقعی عفونت‌های مجرای تنفسی ناشی از این ارگانیسم‌ها نامشخص است، زیرا اغلب نمونه‌ها با ترشحات دهانی آلوده می‌شوند. اما با این وجود، مشاهده تعداد زیادی از دیپلوکوک‌های گرم منفی به همراه سلول‌های التهابی در یک نمونه تنفسی، نقش احتمالی این ارگانیسم‌ها را به عنوان عامل عفونت، تقویت می‌کند. اغلب ایزوله‌های نایسریا سیکا و نایسریا موکوزا نسبت به پنی‌سیلین حساس می‌باشند، اگرچه مقاومت سطح پایین به پنی‌سیلین به علت پروتئین‌های اتصال‌شونده به پنی‌سیلین تغییر یافته (یعنی PBP2) مشاهده شده است.

ایکنلا کورودنس

در اوایل سال ۱۹۶۰، مجموعه‌ای از باسیل‌های گرم منفی، کوچک، سخت رشد و مشکل پسند توسط کارکنان CDC به عنوان اعضاء گروه HB طبقه بندی شدند (HB اولین بار بعد از جداسازی باکتری از فرد بیماری به همین نام، نامیده شد). متعاقبا این ارگانیسم‌ها به زیر گروه HB-1 (هم اکنون به عنوان *ایکنلا کورودنس* نامیده می‌شود)، زیرگروه HB-2 [*اگرگاتی باکتر* (*هموفیلوس*) *آفروفیلوس*]، (فصل ۲۱ را ببینید) و زیرگروه‌های

HB-3، HB-4 [اگرگاتی باکتر (*اکتینوباسیلوس*) *اکتینومایستم کومیتانس*] (فصل ۲۱ را مشاهده کنید) تقسیم‌بندی شدند. این ارگانیسم‌ها علاوه بر داشتن خصوصیات مورفولوژیک مشابه، اوروفارنکس انسان را نیز کلونیزه می‌کنند و در صورت داشتن سابقه بیماری قلبی، می‌توانند اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد ایجاد نمایند.

ایکنلا کورودنس یک باسیل گرم منفی، بیهوازی اختیاری، فاقد اسپور، غیر متحرک (Nonmotile) و با اندازه متوسط (۲ ×۰/۲ میکرومتر) می‌باشد. این باکتری به افتخار Eiken نامگذاری شد. او برای اولین بار این باکتری را شناسایی نمود و مشاهده کرد این باکتری قادر است در محیط آگار ایجاد حفره (Pit) یا فرسایش (Corrode) نماید. *ایکنلا کورودنس* ساکن طبیعی مجرای تنفسی فوقانی انسان بوده، اما به دلیل احتیاجات رشدی پرنیاز، شناسایی آن مشکل است مگر اینکه محیط‌های انتخابی اختصاصی استفاده شود. این باکتری یک پاتوژن فرصت طلب است که در افراد دچار نقص سیستم ایمنی یا افراد دارای بیماری دهانی یا ترومای دهانی می‌تواند ایجاد عفونت‌ها نماید. *ایکنلا کورودنس* بیشتر مواقع از زخم ناشی از گزش انسان (Human Bite) یا صدمات ناشی از مشت خوردن، قابل جداسازی می‌باشد. سایر عفونت‌های ناشی از این باکتری شامل اندوکاردیت، سینوزیت، مننژیت، آبسه‌های مغزی، پنومونی و آبسه‌های ریوی می‌باشد. از آنجایی که منشاء اکثر عفونت‌های ناشی از این باکتری، اوروفارنکس است، در محیط کشت، اغلب مخلوطی از باکتری‌های هوازی و بیهوازی به صورت چند میکروبی وجود دارند.

ایکنلا کورودنس، کند رشد و پرنیاز بوده و جهت رشد به ۵ تا ۱۰ درصد CO_2 نیاز دارد. بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون در بلاد آگار یا شکلات آگار، کلونی‌های کوچک (۰/۵تا ۱ میلی متر) مشاهده می‌شوند، اما این ارگانیسم بر روی محیط‌های انتخابی برای باسیل‌های گرم منفی، به طور ضعیفی رشد کرده یا اصلا رشد نمی‌کند. ایجاد حفره در محیط آگار یک خصوصیت افتراقی مفید است، اما کمتر از نیمی از ایزوله‌ها ایجاد حفره (Piting) می‌کنند. همچنین ارگانیسم می‌تواند بویی شبیه مواد سفید کننده (Bleachlike Odor) خاص تولید کند. بنابراین اگر باسیل گرم منفی کند رشدی مشاهده شد که در آگار حفره ایجاد نموده و بویی شبیه مواد سفیدکننده تولید می‌نماید شناسایی احتمالی ارگانیسم امکان پذیر می‌باشد. *ایکنلا کورودنس* نسبت به پنی‌سیلین (که خصوصیتی غیرمعمول در باکتریهای گرم منفی می‌باشد)، آمپی سیلین، سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، تتراسایکلین‌ها و فلوروکینولون‌ها حساس است، اما به اگزاسیلین، سفالوسپورین‌های نسل اول، کلیندامایسین، اریترومایسین و آمینوگلیکوزیدها مقاوم می‌باشد. بنابراین *ایکنلا کورودنس* نسبت به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌هایی که به طور تجربی در درمان عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی انتخاب می‌شوند، مقاوم می‌باشد.

کینگلا کینگا

گونه‌های *کینگلا*، کوکوباسیل‌های گرم منفی و کوچک هستند که از لحاظ مورفولوژی شبیه گونه‌های نایسریا بوده و در اوروفارنکس انسان ساکن می‌باشند. این باکتری‌ها بیهوازی اختیاری بوده، کربوهیدرات‌ها را تخمیر می‌کنند و احتیاجات رشدی پرنیازی دارند. *کینگلا کینگا* شایع‌ترین گونه جداسازی شده است که عمدتا عامل آرتریت سپتیک در کودکان و اندوکاردیت در بیماران در تمام سنین می‌باشد. از آنجایی که ارگانیسم به کندی رشد می‌کند، جهت تشخیص آن در نمونه‌های بالینی، به یک دوره انکوباسیون ۳ روزه یا بیشتر نیاز است. اغلب سویه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام شامل پنی‌سیلین، تتراسایکلین‌ها، اریترومایسین، فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها حساس می‌باشند.

مطالعه موردی و سوال‌ها

یک معلم زن ۲۲ ساله با سابقه‌ای از دو روز تب و سردرد به اورژانس آورده شد روز پذیرش بیمار در اورژانس، بیمار توان رفتن به مدرسه یا حتی تلفن زدن جهت توضیح وضعیت خود نبود. زمانی که مادرش به آپارتمان دختر بیمارش رفت، او را در داخل بستر پیدا کرد و بسیار متعجب و نگران شد. بیمار به بیمارستان محل انتقال یافت و در راه انتقال، به کما فرو رفت. ضایعات پوستی پورپورایی در روی تنه و بازوی بیمار وجود داشت. آنالیز CSF، وجود 380cell/mm³ (٪۹۳ لکوسیت چند هسته‌ای)، غلظت پروتئین 220mg/dl و غلظت گلوکز 32mg/dl را آشکار ساخت. در رنگ آمیزی گرم از CSF تعداد زیادی دیپلوکوک گرم منفی مشاهده شد و همین ارگانیسم‌ها از خون و CSF جداسازی شدند. علیرغم درمان سریع با پنی‌سیلین، بیمار فوت نمود.

۱. محتمل‌ترین عامل این بیماری برق آسا کدام ارگانیسم می‌باشد؟ محتمل‌ترین منبع این ارگانیسم چیست؟
۲. کموپروفیلاکسی باید در چه افرادی صورت گیرد؟ چه معیارهایی برای به کار بردن پیشگیری دارویی مطرح می‌باشد؟
۳. این ارگانیسم عامل چه بیماری‌های دیگری است؟
۴. فاکتورهای بیماریزایی مرتبط با گونه‌های باکتریایی دیگر در این جنس، کدامند؟

پاسخ‌ها

۱. در منزیت باکتریایی در CSF لوکوسیت‌های فراوان، غلظت بالای پروتئین و سطح پایین گلوکز مشاهده می‌شود. شایع‌ترین عوامل ایجاد کننده منزیت در بالغین جوان از قبل سالم، *استرپتوکوکوس پنومونیه* (دیپلوکوک‌های گرم مثبت) و *نایسریا منتژیتیدیس* (دیپلوکوک‌های گرم منفی) می‌باشند. مورفولوژی رنگ‌آمیزی گرم آن با نایسریا منتژیتیدیس متفاوت است.

۲. تماس افراد سالم با بیماران آلوده به *نایسریا منتژیتیدیس* از اتفاقات ترسناک پزشکی است زیرا بیماری به سرعت پیشرفت می‌نماید. کموپروفیلاکسی برای افرادی که در تماس نزدیک با بیمار آلوده هستند، توصیه می‌شود. که باید محدود به تماس‌های خانوادگی، افرادی که چهارچوب زندگی یکسان مشترکی دارند به ویژه بچه‌های جوان، تماس‌های مرکز مهدکودک یا نگهداری بچه و همبازی‌های زیاد بچه‌های جوان، تماس‌های اجتماعی نزدیک که در طی هفته قبل از شروع بیماری با ترشحات دهانی (مثلاً بوسیدن، ظروف غذایی یا مسواک‌های مشترک) رخ داده و پرسنل پزشکی که با بیماران تماس دارند (مثلا تنفس دهان به دهان یا تماس با ترشحات آئروسل شده در طی لوله‌گذاری اندوتراکئال)، باشد. آنتی‌بیوتیک‌هایی که در حال حاضر برای کموپروفیلاکسی پیشنهاد می‌شود شامل ریفامپین، سیپروفلوکساسین (بالغین) یا سفتریاکسون می‌باشند.

۳. دیگر بیماری‌های ناشی از *نایسریا منتژیتیدیس* شامل سپتی سمی اولیه (منگوکوکسمی)، پنومونی، آرتریت، و اورتریت هستند. منگوکوکسمی می‌تواند به سمت کوآگولاسیون درون عروقی منتشر شدید همراه با شوک و تخریب دوطرفه غدد آدرنال (سندروم واترهوس–فریدریچسن) پیشرفت نماید.

۴. جنس *نایسریا* دارای دو پاتوژن به خوبی شناخته شده به نام *نایسریا منتژیتیدیس* و *نایسریا گونوره* و گونه‌های کمتر بیماریزا است. هر دو گونه بیماریزا می‌توانند به سلول‌های میزبان متصل و وارد گردند و در آنجا می‌توانند از کشتار داخل سلولی فرار نموده، تکثیر شوند و سپس به درون فضاهای زیر اپی‌تلیوم مهاجرت نمایند و در آنجا پاسخ التهابی و به دنبال آن تخریب بافتی توسط اندوتوکسین باکتریایی آغاز می‌گردد.

فصل ۲۱

هموفیلوس و باکتری‌های وابسته

پســربچه‌ای ۱۰ ســاله با دوست خود مشــغول انجام مسابقه و پرتاب در بازی بیس بال بود. هنگامی که او توپ را از دســت داد به کناره محوطه زمین بازی دوید تا مجدداً توپ را تصاحب کند. حرکت او ســبب شد که سگی که در آنجا خواب بود بیدار شــده و سپس شروع به صدا دادن کند و پای پسربچه را گاز بگیرد. گاز گرفتن سبب شد که پوست پســربچه آســیب ببیند. غیر از این او صدمه دیگری ندید. او به نزد دوســت خود برگشــت و به ادامــه بازی و پرتاب تــوپ پرداخت و خیلی از بابــت گاز گرفتن نگران نبود. دو روز بعد زخم ناشــی از گزش اریتروماتوز (قرمز) و دردناک شــده و ترشحات خونابه‌ای وجود داشــت. مادر پسربچه او را بــه کلینیک اورژانس محل برد، در آنجا کشــت‌ها انجام شــد و آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان شروع شدند. دو روز بعد آزمایشگاه گزارش کرد که یک باسیل گرم منفی جدا کرده است و سرانجام به عنوان پاســتورلا مولتوسیدا مورد تأیید قرار گرفت. این ارگانیســم عضوی از خانواده پاستورلاسیه اســت. اعضاء این خانــواده مجموعــه‌ای هتروجنوس از باسیل‌های گرم منفی کوچک هستند.

۱. شایع‌ترین عفونت‌های مرتبط با هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b، اکتینوباسیلوس، اگرگاتی‌باکتر و پاستورلا کدام هستند؟
۲. چرا بیماری هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b در ایالات متحده غیرشایع است؟
۳. چرا تشخیص کپسول پلی‌ساکاریدی (مانند پلی‌ریبیتول فسفات یا PRP) در هموفیلوس آنفلوآنزا ارزش محدودی دارد؟
۴. درمان انتخابی عفونت‌های پاستورلا چیست؟

پاسخ‌ها

۱. هموفیلــوس آنفلوآنزا تیــپ b- مننژیــت (در بیماران غیرایمن)؛ اکتینوباســیلوس- پریودنتیت و عفونت‌های فرصت‌طلب؛ اگرگاتی‌باکتر- اندوکاردیت؛ پاســتورلا- عفونت‌های زخم.
۲. واکسیناســیون با واکســن های کونژوگــه در PRP، محافظت کننده است.
۳. اغلب عفونت‌هــای هموفیلــوس آنفلوآنزا به وســیله ســویه‌های بدون کپســول ایجاد می‌شــوند، بنابراین تشخیص آنتی‌ژن کپسولی غیرمفید است.
۴. پنی‌ســیلین آنتی‌بیوتیکی اســت که به طور سنتی تنها برای باکتری‌های گرم مثبت استفاده می‌شود.

خلاصه‌ها، ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

هموفیلوس

کلمات کلیدی

کوکوباسیل‌های کوچک، تیپ b ، PRP، مننژیت، شانکروئید، واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- باســیل‌ها یا کوکوباســیل‌های گرم منفی، چندشکلی و کوچک هستند.
- بی‌هوازی‌های اختیاری، تخمیرکننده.
- اغلــب گونه‌ها نیاز بــه فاکتور X و V جهت رشد دارند.
- هموفیلــوس آنفلوآنــزا از نظــر ســرولوژیکی (تیپ‌هــای a تــا f) و بیوشــیمیایی (بیوتیپ‌های I تا VIII) بــه زیرمجموعه‌هایی تقســیم‌بندی می‌شوند.
- هموفیلــوس آنفلوآنزا تیــپ b از نظر بالینی بیماریزاترین است (دارای پلی ریبیتول فســفات [PRP] در کپسول خود است).
- هموفیلــوس از طریــق پیلــی و ســاختارهای غیرپیلی به سلول‌های میزبان متصل می‌شود.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

اپیدمیولوژی

- گونه‌های هموفیلوس به طور شایع در انسان‌ها کلونیزه شده‌اند، اگرچه گونه‌های هموفیلوس دارای کپسول به ویژه هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b اعضاء غیر شایع فلورنرمال هستند.
- بیماری ایجاد شونده توسط هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b عمدتاً مشکل کودکان بوده، در جمعیت‌های ایمونیزه شده این مشکل رفع شده است.
- بیماری ناشی از هموفیلوس دوکره‌ای در ایالات متحده غیرشایع است.
- به استثناء هموفیلوس دوکره‌ای که به وسیله تماس جنسی گسترش می‌یابد اغلب عفونت‌های هموفیلوس توسط فلور اوروفارنژیال خود بیمار ایجاد می‌شوند (عفونت‌های درون‌زا).
- بیمارانی که در بالاترین خطر ابتلا به بیماری هستند شامل کسانی می‌باشند که دارای سطوح ناکافی از آنتی‌بادی‌های محافظتی هستند، کسانی که دارای کمپلمان کاهش یافته می‌باشند و افرادی که طحال آنها برداشته شده است.

بیماری‌ها

- برای خلاصه‌ای از بیماری‌ها به جدول ۲-۲۱ مراجعه کنید.

تشخیص

- روش میکروسکوپی تست حساسی برای شناسایی هموفیلوس آنفلوآنزا در مایع مغزی نخاعی، مایع مفصلی، و نمونه‌های سیستم تنفسی تحتانی است اما برای مکان‌های دیگر حساس نمی‌باشد.
- کشت با استفاده از شکلات آگار انجام می‌شود.
- تست‌های آنتی‌ژن برای هموفیلوس آنفلوآنزا b اختصاصی هستند، بنابراین این تست‌ها برای عفونت‌های ناشی از دیگر ارگانیسم‌ها غیرواکنشی هستند (واکنش نمی‌دهند).

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌های هموفیلوس با سفالوسپورین‌های طیف وسیع، آموکسی‌سیلین، آزیترومایسین، داکسی‌سایکلین یا فلوروکینولون‌ها درمان می‌شوند، حساسیت به آموکسی‌سیلین باید مورد تأیید قرار گیرد.
- ایمونیزاسیون فعال با واکسن‌های PRP کونژوگه شده از اغلب عفونت‌های ناشی از هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b جلوگیری می‌نماید.

سه جنس بسیار مهم در خانواده پاستورلاسیه شامل هموفیلوس (Haemophilus)، اگرگاتی باکتر (Aggregatibacter)، و پاستورلا (Pasteurella) می‌باشند (جدول ۱-۲۱) و آنها مسئول طیف وسیعی از بیماری‌ها هستند (کادر ۱-۲۱). اعضاء این خانواده، باسیل‌های گرم منفی، بی‌هوازی اختیاری و کوچک (۰/۲ تا ۰/۳ میکرومتر عرض و ۱ تا ۲ میکرومتر طول) می‌باشند. اکثر این باکتری‌ها سخت رشد بوده که جهت جداسازی آن‌ها به محیط‌های غنی شده نیاز است. اعضاء جنس هموفیلوس به ویژه هموفیلوس آنفلوآنزا شایع‌ترین پاتوژن‌ها در این خانواده هستند. تمرکز عمده این بخش بر روی آنها خواهد بود (جدول ۲-۲۱).

هموفیلوس

هموفیلوس‌ها باسیل‌های گرم منفی، کوچک و گاهی پلئومورف (Pleomorphic) هستند که بر روی غشاهای مخاطی انسان‌ها حضور دارند (شکل ۱-۲۱). هموفیلوس آنفلوانزا شایع ترین گونه مرتبط با بیماری است، اگرچه معرفی واکسن *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b، بشدت بروز بیماری را بویژه در جمعیت اطفال، کاهش داده است. هموفیلوس اجیپتیوس (Haemophilus aegyptius)، یک عامل با اهمیت در ایجاد کونژیکتیویت حاد و چرکی است. هموفیلوس دوکرئی (Haemophilus ducreyi)، بعنوان عامل اتیولوژیک بیماری منتقله از راه جنسی یعنی شانکر نرم (Soft Chancre) یا شانکروئید (Chancroid) بخوبی شناخته شده است. سایر اعضای جنس، بطور شایعی از نمونه‌های بالینی جداسازی می‌شوند (برای مثال، هموفیلوس *پارا آنفلوانزا* شایع ترین گونه در دهان می‌باشد) ولی به ندرت پاتوژن بوده و عمدتا مسئول عفونت‌های فرصت طلب هستند.

جدول ۱-۲۱. مهمترین اعضاء پاستورلاسیه

ارگانیسم	ریشه تاریخی
هموفیلوس (*Haemophilus*)	*haemo* به معنی خون، *philos* یعنی دوستدار و علاقه مند (خون دوست، جهت رشد روی محیط های آگار به خون نیاز دارد).
هموفیلوس آنفلوانزا (*H. influenzae*)	در ابتدا معتقد بودند عامل آنفلوانزا است.
هموفیلوس اجیپتیوس (*H. aegyptius*)	*aegyptius* یعنی مصری (اولین بار Robert Koch در سال ۱۸۸۳ این باکتری را از اگزودای حاصل از یک فرد مبتلا به کونژیکتیویت جداسازی نمود).
هموفیلوس دوکرئی (*H. ducreyi*)	بعد از اینکه اولین بار باکتری شناسی بنام Ducrey این ارگانیسم را جداسازی نمود، نامگذاری گردید.
اگرگاتی باکتر (*Aggregatibacter*)	*aggregare* یعنی جمع شدن یا با هم بودن، *bacter* یعنی باسیل‌های باکتریایی (باکتری‌های باسیلی شکل که تجمع می یابند یا تشکیل دسته میدهند).
اگرگاتی باکتر آکتینومایستم کومیتانس (*A. actinomycetemcomitans*)	*comitans* یعنی همراه بودن (یعنی همراه با اکتینومایسس‌ها می‌باشند. ایزوله‌ها غالبا با اکتینومایسس همراه هستند).
اگرگاتی باکتر آفروفیلوس (*A. aphrophilus*)	*aphros* یعنی کف، *philos* یعنی دوستدار (کف دوست).
پاستورلا (*Pasteurella*)	به افتخار لوئیس پاستور نامگذاری گردید.
پاستورلا مولتوسیدا (*P. multocida*)	*multus* به معنی بسیار، *cidus* یعنی کشتن (بسیار کشنده، برای بسیاری از گونه‌های حیوانات بیماریزا می‌باشد).
پاستورلا کنیس (*P. canis*)	*canis* یعنی سگ (اولین بار از دهان سگ‌ها جداسازی شد).

جدول ۲-۲۱. گونه‌های هموفیلوس مرتبط با بیماری انسان

گونه‌ها	بیماری اولیه	شیوع
هموفیلوس آنفلوانزا	پنومونی، سینوزیت، اووتیت، مننژیت، اپیگلوتیت، سلولیت، باکتریمی	شایع در تمام جهان، غیرشایع در ایالات متحده آمریکا
هموفیلوس اجیپتیوس	کونژنکتیویت	غیرشایع
هموفیلوس دوکرئی	شانکروئید	غیرشایع در ایالات متحده
هموفیلوس پارا آنفلوانزا	باکتریمی، اندوکاردیت، عفونت‌های فرصت طلب	نادر

فیزیولوژی و ساختار

برای رشد اغلب گونه‌های *هموفیلوس*، به محیط‌های مکمل همراه با یک یا دو فاکتور تحریک کننده رشد شامل (۱) همین (Hemin) (فاکتور X Factor)X) نیز نامیده می‌شود، برای فاکتور ناشناخته)، و (۲) نیکوتین آمید دی نوکلئوتید NAD) ، فاکتور V Factor) V) نیز نامیده می‌شود، برای ویتامین) نیاز داریم. اگرچه هر دو فاکتور در محیط غنی شده با خون وجود دارند ولی بلاد آگار حاوی خون گوسفند باید به آرامی حرارت ببیند تا مهار کننده‌های فاکتور V تخریب شوند. به همین دلیل، در آزمایشگاه از بلاد آگار حرارت دیده (شکلات آگار) جهت جداسازی *هموفیلوس* در کشت استفاده می‌شود.

ساختمان دیواره سلولی *هموفیلوس* شبیه دیواره سلولی دیگر باسیل‌های گرم منفی است. در دیواره سلولی این باکتری‌ها، لیپوپلی ساکارید با فعالیت اندوتوکسینی وجود داشته و در غشاء خارجی پروتئین‌های اختصاصی سویه

کادر ۱-۲۱. پاستورلاسیه: خلاصه‌های بالینی

هموفیلوس آنفلوانزا

منثریت: بیماری است که عمدتا در کودکان غیرایمن ایجاد می‌شود، توسط تب، سردرد شدید و علایم سیستمیک مشخص می‌شود.

اپی گلوتیت: بیماری است که عمدتا در کودکان غیر ایمن ایجاد می‌شود. به وسیله فارنژیت اولیه، تب، اشکال در تنفس مشخص می‌شود که به سمت سلولیت و تورم بافت‌های اطراف گلو همراه با انسداد راه‌های هوایی پیشرفت می‌نماید.

پنومونی: التهاب و قوام ریه‌ها عمدتا در سالمندان مبتلا به بیماری ریوی مزمن و زمینه‌ای مشاهده می‌شود. این بیماری به طور تیپیک توسط سویه‌های غیرقابل تیپ بندی ایجاد می‌گردد.

هموفیلوس اجیپتیوس

کونژنکتیویت: التهاب حاد و چرکی ملتحمه (چشم صورتی (Pink Eye)) می‌باشد.

هموفیلوس دوکرئی

شانکروئید: یک بیماری منتقله از طریق جنسی می‌باشد که توسط پاپول نازک همراه با پایه اریتماتوز مشخص می‌شود و به سمت زخم دردناک به همراه لنفادنوپاتی پیشرفت می‌نماید.

اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس

آندوکاردیت: این باکتری عامل اندوکاردیت تحت حاد در مبتلایان به آسیب زمینه‌ای به دریچه قلب می‌باشد.

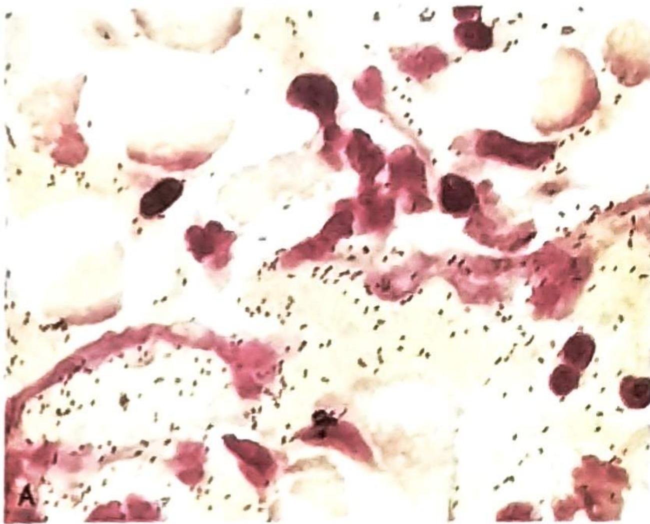
اگرگاتی باکتر آفروفیلوس

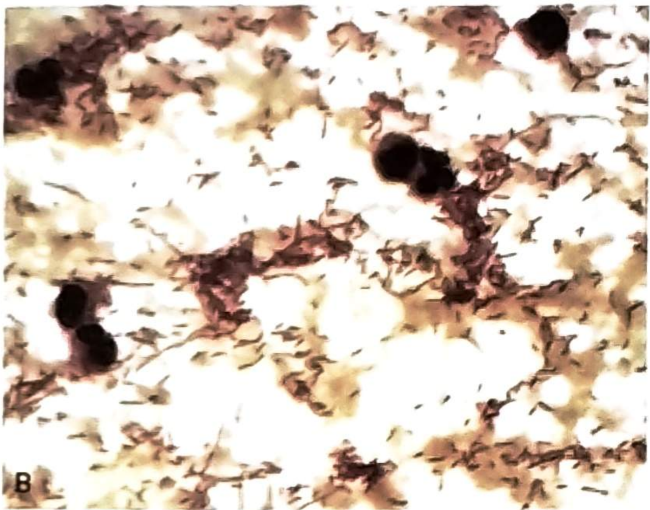
آندوکاردیت: همانند اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس.

پاستورلا مولتوسیدا

زخم گاز گرفتگی: شایع ترین تظاهر آن بعد از آلوده شدن زخم حاصل از گاز گرفتگی سگ و گربه می‌باشد، مخصوصاً در گاز گرفتگی گربه، زیرا زخم‌ها عمیق بوده و ضد عفونی آن‌ها مشکل است).

و اختصاصی گونه یافت می‌شوند. آنالیز این پروتئین‌های اختصاصی سویه در تحقیقات اپیدمیولوژیک، مفید می‌باشند. سطح بسیاری از سویه‌های هموفیلوس آنفلوآنزا (ولی نه همه آن‌ها)، بوسیله یک کپسول پلی‌ساکاریدی (Polysaccharide Capsule) پوشیده شده است و ۶





شکل ۱-۲۱. رنگ آمیزی گرم *هموفیلوس آنفلوانزا*. A، اشکال کوکوباسیلی در بیمار مبتلا به پنومونی مشاهده می‌شود. B، اشکال پلئومورف و باریک در کودک ۱ ساله واکسینه نشده مبتلا به منثریت شدید در آفریقا و دوز اول آمپی‌سیلین را دریافت کرده است مشاهده می‌شود.

سروتیپ (Serotypes) آنتی ژنی (a تا f) شناسایی شده است. قبل از معرفی واکسن آنفلوانزای تیپ b، این باکتری مسئول بیش از ۹۵ درصد از همه موارد عفونت‌های مهاجم *هموفیلوس آنفلوانزا* بود. بعد از معرفی واکسن، اغلب بیماری‌های ایجاد شده بوسیله این سروتیپ در جمعیت‌های واکسینه شده از بین رفت. امروزه بیش از نیمی از موارد بیماری مهاجم بوسیله سویه‌های فاقد کپسول (غیر قابل تیپ بندی (Nontypeable)) ایجاد می‌شوند. از سال ۲۰۰۰ بروز بیماری ناشی از هموفیلوس سروتیپ b افزایش پیدا نکرده است درحالیکه بیماری ناشی از سایر سروتایپ‌ها یا سویه‌های غیرقابل تیپ‌بندی به آهستگی در ایالات متحده آمریکا افزایش پیدا کرده است.

علاوه بر تشخیص سرولوژیک *هموفیلوس آنفلوانزا*، گونه‌ها به ۸ بیوتیپ (I تا VIII) تقسیم می‌شوند که اساس بیوتایپینگ بر پایه سه واکنش بیوشیمیایی است: تولید اندول (Indole production)، فعالیت اوره آزی (Urease activity)، و فعالیت اورنیتین دکربوکسیلازی (Ornithine decarboxylase activity). جداسازی بیوتیپ‌ها برای اهداف اپیدمیولوژیک سودمند است.

بیماریزایی و ایمنی

گونه‌های *هموفیلوس*، بویژه هموفیلوس پارا آنفلوانزا و *هموفیلوس آنفلوانزای* بدون کپسول، در طی ماه‌های اول زندگی، در مجرای تنفسی فوقانی تقریبا همه افراد کلونیزه می‌شوند. این ارگانیسم‌ها می‌توانند به طور موضعی انتشار یابند و باعث ایجاد بیماری در گوش‌ها (اووتیت مدیا)، سینوس‌ها (سینوزیت) و مجرای تنفسی تحتانی (برونشیت و پنومونی) گردند. به هر حال، بیماری منتشره تقریبا غیر شایع است. در مقابل، *هموفیلوس آنفلوانزای* کپسول دار (بویژه سروتیپ b [بیوتیپ I]) در مجرای تنفسی فوقانی غیر شایع بوده و تنها به میزان کمی وجود دارد ولی یک عامل شایع ایجاد بیماری (یعنی مننژیت، اپی گلوتیت [لارنژیت انسدانی]، سلولیت) در کودکان واکسن نزده به شمار می‌آید. پیلی و ادهسین‌های غیر پیلی سبب کلونیزاسیون هموفیلوس آنفلوانزا در اوروفارنکس می‌گردند. اجزا دیواره سلولی باکتری (لیپوپلی ساکارید (Lipopolysaccharide) و گلیکولیپید با وزن مولکولی پایین (Low-molecular-weight Glycopeptide)) عمل مژک را دچار اختلال نموده و منجر به آسیب اپیتلیوم تنفسی می‌شوند. سپس باکتری‌ها می‌توانند از میان سلول‌های اپیتلیال و اندوتلیال عبور کرده و وارد خون گردند. در فقدان آنتی بادی‌های اپسونیک اختصاصی بر علیه کپسول پلی ساکاریدی، باکتریمی شدید به همراه انتشار باکتری به مننژها و دیگر مکان‌های دور از مرکز، رخ می‌دهد.

فاکتور ویرولانس اصلی *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b، کپسول پلی ساکاریدی (Polysaccharide Capsule) ضد فاگوسیتوزی است که حاوی ریبوز، ریبیتول، و فسفات (که معمولا تحت عنوان پلی ریبیتول فسفات (Polyribitol Phosphate [PRP]) نامیده می‌شود) است. آنتی بادی‌های ایجاد شده بر علیه کپسول باکتری، به طور گسترده ای فاگوسیتوز باکتری و نیز فعالیت باکتریوسیدال کمپلمان را تحریک می‌کنند. این آنتی بادی‌ها، در هنگام عفونت طبیعی، واکسیناسیون با PRP خالص شده، یا انتقال غیر فعال آنتی بادی‌های مادری ایجاد می‌گردند. شدت بیماری سیستمیک با میزان پاکسازی باکتری از خون ارتباط معکوس دارد. در بیماران فاقد آنتی بادی بر علیه PRP، و افراد دچار نقص در سیستم کمپلمان و نیز افرادی که اسپلنوکتومی (برداشت طحال) انجام داده اند، خطر ایجاد مننژیت و اپی گلوتیت به طور چشمگیری بیشتر است. جزء لیپید A (Lipid A) در لیپوپلی ساکارید باعث ایجاد مننژیت در مدل حیوانی شده و ممکن است مسئول شروع این التهاب در انسان‌ها باشد. پروتئاز IgA1 (IgA1 Proteases) بوسیله *هموفیلوس آنفلوانزا* (هم سویه‌های کپسول دار و هم بدون کپسول) ایجاد شده و ممکن است باعث تسهیل کلونیزاسیون ارگانیسم‌ها بر روی سطوح مخاطی از طریق ایجاد تداخل در سیستم ایمنی هومورال، گردد.

اپیدمیولوژی

گونه‌های *هموفیلوس* تقریبا در همه افراد وجود دارند و عمدتا غشاهای مخاطی مجرای تنفسی را کلونیزه می‌کنند. *هموفیلوس پارا آنفلوانزا*، گونه غالب هموفیلوس در دهان است. همچنین سویه‌های بدون کپسول (Nonencapsulated) هموفیلوس آنفلوانزا به طور شایع در مجرای تنفسی فوقانی پیدا می‌شوند. به هر حال، سویه‌های کپسول دار (Encapsulated) تنها در تعداد کم و فقط هنگام استفاده از روش‌های کشت بسیار انتخابی قابل تشخیص می‌باشند. قبل از معرفی واکسن *هموفیلوس آنفلوانزا*، اگرچه هموفیلوس تیپ b، شایع ترین سروتیپی بود که باعث بیماری سیستمیک می‌شد ولی به ندرت از کودکان سالم نیز قابل جداسازی بود (واقعیتی که ویرولانس این باکتری را تاکید می‌کند).

اپیدمیولوژی بیماری *هموفیلوس* به طور ناگهانی تغییر یافت. قبل از معرفی واکسن کونژوگه هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b، تخمین زده شد سالانه ۲۰ هزار مورد از بیماری مهاجم *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b در کودکان کمتر از ۵ سال در آمریکا رخ می‌داده است. واکسن‌های

پلی‌ســاکاریدی اولیه بر علیه *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b، در کــودکان کمتر از ۱۸ ماهه (افرادی که بیشــترین خطر ابتلا به بیمــاری دارند)، محافظت کننــده نبودند، زیرا در این افراد یک تاخیر طبیعی در بلوغ پاســخ ایمنی نســبت به آنتی ژن‌های پلی ســاکاریدی مشــاهده می‌شود. زمانی که واکسن‌های حاوی آنتی ژن‌های خالص PRP کونژوگه بــا حاملین پروتئینی (توکســوئید دیفتــری (Diphtheria Toxoid)، توکســوئید کــزاز (Tetanus Toxoid)، پروتئین غشــاء خارجــی مننگوکــوک (Meningococcal Outer Membrane Protein)) در دسامبر سال ۱۹۸۷ معرفی شدند یک پاســخ آنتی بادی محافظت کننده در نوزادان ۲ ماهه و نوزادان بزرگتر ایجاد گردید و بیماری منتشــر (سیستمیک) در کودکان کمتر از ۵ سال در ایالات متحده آمریکا، تقریبا از بین رفت و در سال ۲۰۱۵ تنها ۲۹ مورد از بیماری گزارش شد. امروزه، اغلب عفونت‌های هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b در کودکان غیر ایمن (به علت واکسیناسیون ناقص یا پاسخ ضعیف به واکسن) و نیز در بالغین مسن‌تر با سیستم ایمنی ضعیف، روی می‌دهــد. علاوه بر این، امروزه ایجاد بیماری مهاجم *هموفیلوس آنفلوآنزا* توســط ســایر ســروتیپ‌های کپسول دار و سویه‌های بدون کپسول *هموفیلوس آنفلوانزا*، نسبت به ســروتیپ b این باکتری، شــایعتر است. باید به این نکته توجه داشــت که ریشه کنی موفقیت آمیز بیماری *هموفیلــوس آنفلوانزا* تیپ b در ایــالات متحده آمریکا، در بســیاری از کشــورهای در حال توســعه، جایی که انجام برنامه‌های واکسیناســیون مشــکل است، مشــاهده نشده است. بنابراین، در بســیاری از کشورهای دنیا، *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b، به عنــوان مهمترین پاتوژن اطفال باقی مانده اســت. تخمین زده می‌شود که سالانه ۳ میلیون مورد بیماری شــدید و بیش از ۷۰۰ هزار مرگ و میر در کودکان سراســر جهان اتفاق می‌افتد (با توجه به آنکه واکسیناسیون می‌توانــد تقریباً تمام بیماریها را از بیــن ببرد یک تراژدی محسوب می‌شــود). اپیدمیولوژی بیماری ایجاد شده توسط *هموفیلــوس آنفلوانزای* فاقد کپســول و ســایر گونه‌های هموفیلوس، مشــخص است. عفونت‌های گوش و سینوس ایجاد شــده توسط این باکتری‌ها عمدتا بیماری اطفال بوده ولی می‌توانند در بالغین نیز روی دهند. بیماری ریوی اغلب اوقات در افراد مسن، بویژه افرادی که بیماری انسداد ریوی زمینه ای (COPD) یا شرایط مستعد کننده برای آسپیراسیون دارند (مثلاً الکلیسم، حالت تغییر یافته ذهنی) ایجاد می‌گردد.

هموفیلوس دوکرئــی (*H. ducreyi*)، عامل مهمی در ایجاد زخم‌های تناســلی (شانکروئید) در آفریقا و آسیا بوده اما در اروپا و آمریکای شــمالی غیرشایع است. بروز بیماری در آمریکا بصورت دوره ای است. اوج بروز بیماری در سال ۱۹۸۸ بود که بیش از ۵۰۰۰ مورد گزارش شد ولی در سال ۲۰۱۶ به ۷ مــورد کاهش یافت. علیرغم این روند مطلوب، مرکز کنترل و پیشــگیری از بیماری‌ها نشان داده است که ایــن بیماری به طــور قابل توجهی کمتــر از میزان واقعی گزارش می‌شود و بروز واقعی ناشناخته است.

بیماری‌های بالینی

سندروم‌های بالینی که در بیماران مبتلا به عفونت‌های هموفیلوس آنفلوانزا، مشــاهده می‌شــوند در شکل ۲-۲۱ نمایش داده شــده‌اند. بیماری‌های ایجاد شــده-توسط همه گونه‌های هموفیلوس در قسمت‌های زیر شرح داده می‌شوند (جدول ۲-۲۱ را ببینید).

مننژیت

هموفیلــوس آنفلوانــزای تیــپ b شــایع ترین دلیل ایجاد مننژیت اطفال بود ولی از زمان اســتفاده گسترده از واکسن‌های کونژوگه، این شــرایط به سرعت تغییر یافت. بیماری در بیماران غیر ایمن از انتشــار خونی ارگانیســم از نازوفارنکس ناشی می‌شود ولی این بیماری از لحاظ بالینی از سایر عوامل مننژیت باکتریال قابل تمایز نمی‌باشد. تظاهر اولیه سابقه ای از یک بیماری تنفسی فوقانی در طی ۱ تا ۳ روز است، سپس علایم و نشانه‌های تیپیک مننژیت آشکار می‌گــردد. در بیمارانی که درمان ســریع دریافت کرده‌اند، میزان مرگ و میر کمتر از ۱۰درصد است و مطالعات دقیق، بروز پایینی از عواقب نورولوژیک جدی را نشــان می‌دهند (برخــلاف بروز ۵۰ درصــدی صدمات شــدید و پایدار در کودکان غیر ایمن در طی مطالعات اولیه). انتشــار شخص به شــخص در جمعیت غیر ایمن، بخوبی ثابت شده است، بنابرایــن باید پیش بینی‌های اپیدمیولوژیک مناســب بکار گرفته شود.

اپی گلوتیت

اپی گلوتیت (Epiglottitis) بوسیله سلولیت و التهاب بافت‌های اپی گلوت مشخص می‌شود و نشان دهنده یک شرایط تهدید کننده زندگی و اضطراری می‌باشد. اگرچه اپی گلوتیت، بیماری اطفال است ولی در طی دوران قبل از واکسیناسیون، اوج بروز این بیماری در کودکان ۲ تا ۴ ساله اتفاق می‌افتاد. برخلاف اپی گلوتیت، اوج بروز مننژیت در کودکان ۳ تا ۱۸ ماهه مشاهده می‌شد. کودکان مبتلا به اپی گلوتیت دارای گلو درد (فارنژیت)، تب، و مشکل تنفسی هستند که می‌تواند سریعا به سمت انسداد راه هوایی و مرگ پیشرفت نمایند. همچنین از زمان معرفی واکسن، بروز این بیماری در کودکان به طور قابل توجهی کاهش یافته است و در بالغین نیز تقریبا نادر می‌باشد.

سلولیت

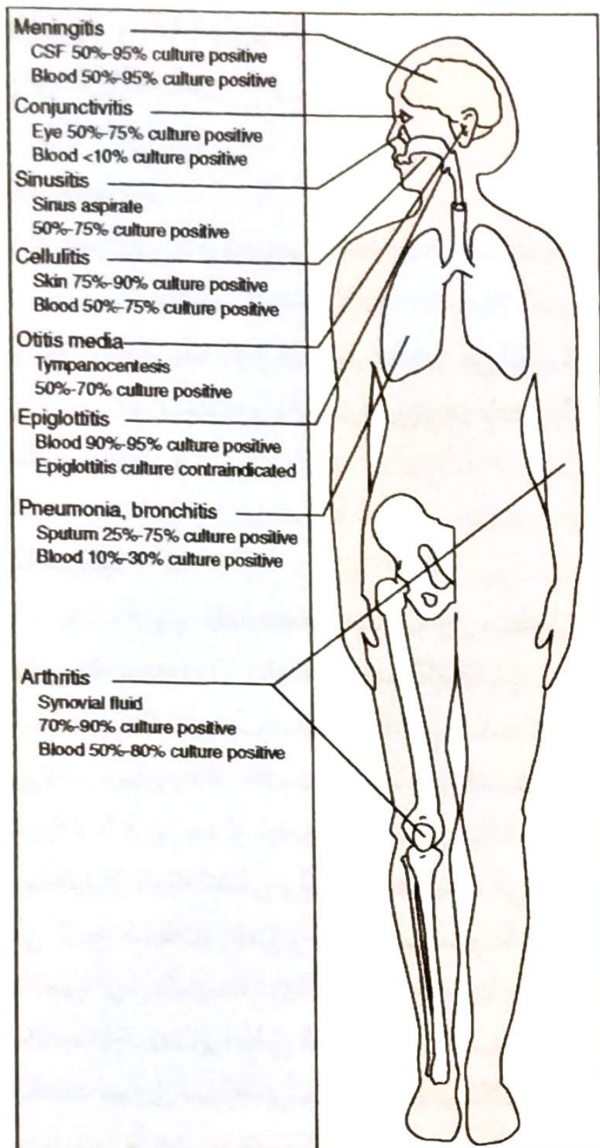
همانند مننژیت و اپی گلوتیت، سلولیت (Cellulitis) *هموفیلوس آنفلوانزا* یک بیماری اطفال است که از طریق واکسیناسیون به میزان زیادی ریشه کن شده است. زمانی که سلولیت مشاهده می‌شود، بیماران دارای تب هستند. سلولیت بوسیله ایجاد پلاک‌های قرمز متمایل به آبی بر روی گونه‌ها یا مناطق اطراف دهانی مشخص می‌شود. وجود علایم بالینی تیپیک، سلولیت نزدیک مخاط دهان، و فقدان سابقه واکسیناسیون در کودک، قویا پیشنهاد کننده بیماری است.

آرتریت

قبل از ظهور واکسن‌های کونژوگه، شایع ترین شکل آرتریت در کودکان کمتر از ۲ سال، عفونت ثانویه تک مفصل‌های بزرگ بعلت انتشار خونی *هموفیلوس آنفلوانزا* تیپ b بود. بیماری در کودکان بزرگتر و بالغین نیز رخ می‌دهد ولی بسیار غیر شایع بوده و معمولا بیماران دچار نقص ایمنی و بیماران دارای سابقه آسیب مفصلی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

اوتیت، سینوزیت، بیماری مجرای تحتانی تنفسی

سویه‌های بدون کپسول (Nonencapsulated Strains) *هموفیلوس آنفلوانزا* پاتوژن‌های فرصت طلبی هستند که



شکل ۲-۲۱. عفونت‌های ایجاد شده توسط *هموفیلوس آنفلوانزا*. با ظهور واکسن کونژوگه بیشتر عفونت‌ها در بالغین رخ داده و شامل عفونت‌های مناطق مجاور با اوروفارنکس (مانند مجرای تنفسی تحتانی، سینوس‌ها، گوش‌ها) می‌باشد. عفونت‌های سیستمیک شدید (مانند مننژیت و اپی گلوتیت) در بیماران غیرایمن به وجود می‌آیند. CSF، مایع مغزی نخاعی.

می‌توانند باعث عفونت‌های راه هوایی فوقانی و تحتانی گردند. اغلب مطالعات نشان می‌دهند که *هموفیلوس آنفلوانزا* (*H. influenzae*) و *استرپتوکوکوس پنومونیه* (*Streptococcus pneumoniae*)، شایع ترین عوامل سینوزیت و اوتیت حاد و مزمن هستند. پنومونی اولیه در کودکان و بالغینی که عملکرد ریوی نرمال دارند، غیر شایع است. معمولا این ارگانیسم‌ها در بیمارانی که دارای بیماری مزمن ریوی (شامل سیستیک فیبروزیس) هستند، کلونیزه

می‌شـــوند و غالبا با وخیم شدن برونشیت و پنومونی واضح مرتبط می‌باشند (مورد بالینی ۱–۲۱).

کونژنکتیویت

هموفیلوس اجیپتیـــوس (*H. aegyptius*) (همچنین باسـیل کـخ ویکـس (Koch-Weeks Bacillus) نامیـــده می‌شود)، عامل یک کونژنکتیویت حاد و چرکی است. این ارگانیســـم مسری بوده و با اپیدمی‌ها بویژه در ماه‌های گرم سال مرتبط می‌باشد.

شانکروئید

شـــانکروئید (Chancroid) یک بیماری منتقله از راه جنسی (Sexually Transmitted) است که غالبا در مردان تشـــخیص داده می‌شـــود، احتمالا به این علـــت که زنان می‌توانند بیماری فاقد علامت یا غیر واضح داشـــته باشند. تقریبا ۵ تا ۷ روز بعد از مواجهه، یک پاپول نرم با یک پایه اریتماتوز در ناحیه تناسلی و اطراف مقعد ایجاد می‌شود. در طی ۲ روز ضایعات، زخمی و دردناک می‌شـــوند، و معمولا لنفادنوپاتی اینگوئینـــال (Inguinal Lymphadenopathy) وجـــود دارد. ســـایر عوامل ایجاد کننده اولســـر تناســـلی (مانـــند بیماری ســـیفلیس و هرپس ســـیمپلکس) باید از لحاظ تشـــخیصی رد شوند تا تشخیص شـــانکروئید تائید گردد.

مـــورد بالینـــی ۱–۲۱. پنومونـــی ایجاد شـــده توســـط هموفیلوس آنفلوانزا

Holmes و Kozinn بـــر روی پنومونی ایجاد شـــده توســـط هموفیلوس آنفلوانزا ســـروتیپ d در یک زن ۶۱ ساله مطالعه نمودند. بیمار ســـابقه طولانی از ســـیگار کشـــیدن و بیماری انســـدادی ریوی زمینه‌ای، دیابت ملیتوس و نقص انسدادی قلبی داشـــت. او دچار پنومونی لوب چـــپ فوقانی بود و خلط چرکی همراه با تعداد زیادی کوکوباسیل‌های گرم منفی داشت. کشت خون و خلط برای هموفیلوس آنفلوانزا سروتیپ d مثبت بود. ارگانیســـم به آمپی سیلین حساس بود و بیمار به درمان با این دارو جواب داد. این مطالعه، حساسیت مبتلایان به بیماری مزمن ریوی زمینه‌ای را به عفونت با سویه‌های غیرسروتیپ b هموفیلوس آنفلوانزا نشان داد.

سایر عفونت‌ها

ســـایر گونه‌های *هموفیلـــوس* می‌توانند باعث ایجاد عفونت‌هـــای فرصت طلـــب مانند اووتیت گـــوش میانی، کونژونکتیویت، سینوزیت، اندوکاردیت، مننژیت و آبسه‌های دندانی گردند.

تشخیص آزمایشگاهی

جمع‌آوری و انتقال نمونه‌ها

به علت اینکـــه اکثر عفونت‌های *هموفیلوس* در افراد واکســـینه شده، از اوروفارنکس منشـــاء می‌گیرند و محدود به مجرای تنفســـی فوقانی و تحتانی می‌شوند، بنابراین باید از آلودگی نمونه‌ها با ترشـــحات دهانـــی، جلوگیری گردد. آسپیراسیون مســـتقیم به وسیله ســـرنگ، برای تشخیص ســـینوزیت و اووتیت استفاده می‌شـــود و خلط تولید شده از راههای هوایی تحتانی برای تشخیص پنومونی بکار می‌رود. کشت خون برای بیماران مبتلا به پنومونی ممکن است مفید باشـــد ولی احتمالا در بیماران مبتلا به عفونت‌های تنفسی فوقانی منفی می‌باشـــد. جهت تشخیص مننژیت در بیماران باید خـــون و مایع مغزی نخاعی (CSF) جمع‌آوری شـــود. از آنجایی که در بیماران مبتلا به مننژیت درمان نشـــده تقریبا 10^7 باکتـــری در هر میلی لیتـــر از CSF وجود دارد، بنابراین برای آزمایش میکروســـکوپی، کشت و تست‌های تشخیص آنتی‌ژن معمولا ۱ تا ۲ میلی لیتر از مایع CSF کافی می‌باشد. اگر قبل از جمـــع‌آوری CSF، بیماران آنتی بیوتیک مصرف نماینـــد، در این صورت روش میکروســـکوپی و کشـــت از حساسیت پایین تری برخوردار خواهند بود. همچنین جهت تشـــخیص اپی‌گلوتیت، ســـلولیت و آرتریت باید کشت‌های خون انجام گیرد. در بیماران مشکوک به اپی گلوتیت نباید از فارنکس خلفی نمونه‌گیری شود، زیرا این روش ممکن است باعث تحریک سرفه و انسداد راه هوایی شود. برای تشخیص *هموفیلوس دوکرئی*، باید با سواب مرطوب از مرکز یا حاشیه زخم نمونه‌گیری به عمل آورد. کشت چرک جمع‌آوری شده از غده لنفاوی بوســـیله آسپیراسیون می‌تواند انجام شود ولی معمولا نســـبت به کشت زخم، حساســـیت کمتری دارد. در صورت مشکوک بودن به *هموفیلوس دوکرئی* باید این نکته را به آزمایشـــگاه اطلاع دهیم زیرا برای جداسازی و کشت ارگانیسم به تکنیک‌های خاصی نیاز است.

میکروسکوپی

اگر روش میکروسکوپی به طور دقیق انجام شود، تشخیص گونه‌های *هموفیلوس* در نمونه‌های بالینی، حساس و اختصاصی است. باسیل‌های گرم منفی که شکل آن‌ها از کوکوباسیل تا فیلامنت‌های پلئومورف و بلند متغیر است در بیش از ۸۰ درصد نمونه‌های CSF بیماران مبتلا منتزیت درمان نشده، قابل تشخیص است (شکل ۱-۲۱ را ببینید). همچنین آزمایش میکروسکوپی نمونه‌های رنگ آمیزی شده با گرم، در تشخیص سریع ارگانیسم در آرتریت و بیماری مجرای تنفسی تحتانی مفید است.

تشخیص آنتی ژن

شناسایی ایمونولوژیک آنتی ژن هموفیلوس *آنفلوانزا* بویژه آنتی ژن کپسولی PRP یک روش حساس و سریع در تشخیص بیماری هموفیلوس *آنفلوانزا* b است. توسط تست آگلوتیناسیون ذرات لاتکس، می‌توان PRP را تشخیص داد. در این تست، می‌توان مقادیر کمتر از ۱ نانوگرم در هر میلی لیتر از PRP را شناسایی نمود. در تست آگلوتیناسیون لاتکس، ذرات لاتکس پوشیده از آنتی بادی با نمونه بالینی مخلوط شده و در صورت وجود PRP، آگلوتیناسیون اتفاق می‌افتد. آنتی ژن هموفیلوس را می‌توان در CSF و ادرار (جایی که آنتی ژن به صورت سالم و دست نخورده دفع می‌شود) تشخیص داد. به هر حال، این تست استفاده محدودی دارد زیرا این تست تنها می‌تواند هموفیلوس *آنفلوانزای* تیپ b را شناسایی نماید که امروزه این باکتری در ایالات متحده آمریکا و سایر کشورهایی که دارای برنامه واکسیناسیون ثابت هستند غیر شایع است. سایر سروتیپ‌های کپسولی و سویه‌های فاقد کپسول، در تست آگلوتیناسیون لاتکس واکنش مثبت نشان نمی دهند.

کشت

در صورت انجام کشت هموفیلوس بر روی محیط‌های غنی شده با فاکتورهای رشد مناسب، جداسازی آن از نمونه‌های بالینی نسبتا ساده است. در اکثر آزمایشگاه‌ها، از محیط شکلات آگار (Chocolate Agar) استفاده می‌شود. به هر حال، اگر در هنگام آماده سازی محیط شکلات آگار، حرارت بیش از اندازه باشد، فاکتور V تخریب می‌شود و گونه‌های نیازمند این فاکتور (هموفیلوس *آنفلوانزا*، هموفیلوس *اجیپتیوس*، هموفیلوس *پارا آنفلوانزا*) قادر به رشد نخواهند بود. بعد از ۲۴ ساعت از زمان انکوباسیون، کلونی‌های صاف و کدر، و به اندازه ۱ تا ۲ میلی متر ظاهر می‌شوند. همچنین آنها را می‌توان از طریق رشد در اطراف کلونی‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* بر روی محیط بلاد آگار حرارت ندیده (پدیده اقماری (Satellite Phenomenon)، شکل ۳-۲۱) تشخیص داد. استافیلوکوکوس‌ها بوسیله لیز اریتروسیت‌ها در محیط کشت و آزاد سازی هم (Heme) داخل سلولی (فاکتور X) و بیرون ریختن NAD (فاکتور V)، فاکتورهای رشد هموفیلوس‌ها را فراهم می‌کنند. کلونی‌های هموفیلوس آنفلوانزا در این کشت‌ها، نسبت به کلونی‌های آن‌ها در محیط شکلات آگار بسیار کوچکتر است، زیرا مهار کننده‌های فاکتور V در محیط بلاد آگار حضور دارند و غیر فعال نشده‌اند.

معمولا رشد *هموفیلوس* در کشت‌های خونی معمولاً تاخیری است، زیرا اغلب آبگوشت‌های کشت خون که به صورت تجاری تهیه شده اند، با غلظت‌های اپتیمم فاکتورهای X و V و مهار کننده‌های فاکتور V غنی نمی شوند. علاوه بر این فاکتورهای رشد تنها هنگامی آزاد می‌شوند که سلول‌های خونی لیز شده باشد. ایزوله‌های *هموفیلوس آنفلوانزا* غالبا در کشت‌های خونی انکوبه شده در شرایط



شکل ۳-۲۱. پدیده اقماری (ساتلیت). استافیلوکوکوس اورئوس در محیط نیکوتین آمیدآدنین دی نوکلئوتید (NAD یا فاکتور V) تولید می‌کند و فاکتور رشد مورد نیاز برای هموفیلوس آنفلوانزا را فراهم می‌نماید (کلونی‌های کوچک هموفیلوس در اطراف کلونی‌های استافیلوکوکوس اورئوس (فلش)).

بی‌هوازی (Anaerobically) رشد بهتری دارند زیرا تحت این شرایط، باکتری برای رشد به فاکتور X نیازی ندارد.

هموفیلوس اجیپتیوس و *هموفیلوس دوکرئی* سخت رشد (مشکل پسند) هستند و نیازمند شرایط رشد ویژه‌ای می‌باشند. *هموفیلوس اجیپتیوس* در شکلات آگار غنی شده با ۱ درصد ایزوویتال X (IsoVitaleX) [ترکیبی از مکمل‌هایی که از نظر شیمیایی مشخص هستند] رشد بهتری دارد. رشد باکتری پس از انکوباسیون در یک اتمسفر حاوی دی اکسید کربن به مدت ۲ تا ۴ روز مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. کشت هموفیلوس دوکرئی نسبتا غیر حساس است (این باکتری تحت شرایط اپتیمم در کمتر از ۸۵ درصد محیط‌های کشت قابل جداسازی است)، اما طبق گزارشات، بهترین رشد هموفیلوس دوکرئی در محیط گونوکوکال (GC) آگار (Gonococcal [GC] agar) غنی شده با ۱ تا ۲ درصد هموگلوبین، ۵ درصد سرم جنین گاو، ایزوویتال X (IsoVitaleX) غنی شده و ونکومایسین (۳ میکروگرم در هر میلی لیتر) می‌باشد. کشت‌ها باید به مدت ۷ روز یا بیشتر در دمای ۳۳ درجه سانتی‌گراد و در حضور ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن انکوبه شوند. از آنجایی که این محیط‌ها و شرایط انکوباسیون برای سایر باکتری‌ها استفاده نمی شوند، موفقیت در جداسازی *هموفیلوس دوکرئی* مستلزم آن است که میکروبیولوژیست به طور اختصاصی در جستجوی این ارگانیسم باشد.

شناسایی

تشخیص احتمالی *هموفیلوس آنفلوانزا* به وسیله مشاهده مرفولوژی در رنگ آمیزی گرم و نشان دادن نیاز به هر دو فاکتور X و V امکان پذیر است. گروه بندی بیشتر هموفیلوس آنفلوانزا می‌تواند بوسیله بیوتایپینگ، تشخیص الکتروفورتیک آنتی ژن‌های پروتئینی غشاء و آنالیز سکانس‌های اسیدنوکلئیک اختصاصی سویه انجام گیرد. همچنین می‌توان از تست‌های بیوشیمیایی یا آنالیز اسیدنوکلئیک یا اسپکترومتری جرمی در تشخیص سایر گونه‌های این جنس استفاده نمود.

درمان، پیشگیری و کنترل

بیماران مبتلا به عفونت‌های منتشر *هموفیلوس آنفلوانزا* به درمان ضدمیکروبی فوری نیاز دارند، زیرا میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به اپی گلوتیت یا مننژیت درمان نشده نزدیک به ۱۰۰ درصد است. عفونت‌های شدید با سفالوسپورین‌های وسیع الطیف درمان می‌شوند. عفونت‌های با شدت کمتر مانند سینوزیت و اووتیت را می‌توان با آمپی سیلین (تقریبا ۳۰ درصد سویه‌ها مقاوم هستند و تنها در باکتری‌های حساس از آمپی سیلین استفاده می‌شود)، یک سفالوسپورین فعال، آزیترومایسین، داکسی‌سیلین و یا یک فلوروکینولون درمان نمود. اکثر ایزوله‌های هموفیلوس دوکرئی به اریترومایسین (Erythromycin) حساس هستند و این دارو جهت درمان پیشنهاد می‌شود.

روش اولیه پیشگیری از بیماری هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b از طریق ایمونیزاسیون فعال با PRP کپسولی خالص شده است. همانطور که قبلا اشاره شد، استفاده از واکسن‌های کونژوگه در کاهش بروز *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b و کلونیزاسیون آن به طور چشمگیری موثر است. امروزه پیشنهاد می‌شود که کودکان تا قبل از ۶ ماهگی، دو یا سه دوز از واکسن *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b را دریافت کنند و سپس دوز یادآور را در سن ۱۲ تا ۱۵ ماهگی دریافت نمایند.

پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی به منظور ریشه کنی حالت ناقلیت *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b در کودکانی که در معرض خطر کسب بیماری هستند (مانند بچه‌های کمتر از ۲ سال در یک خانواده یا مرکز مراقبت روزانه [مهدکودک] که بیماری سیستمیک در آنجا منتشر شده است)، بکار می‌رود. در این مواقع از ریفامپین جهت پروفیلاکسی استفاده می‌شود.

اگرگاتی باکتر

دو عضو این جنس مهمترین پاتوژن‌های انسانی هستند: اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس (A. actinomycetemcomitans) و اگرگاتی باکتر آفروفیلوس (A. aphrophilus) (جدول ۴-۲۱). هر دو گونه دهان انسان را کلونیزه می‌کنند و می‌توانند از دهان به جریان خون گسترش یابند و سپس به دریچه قلبی آسیب دیده یا دریچه‌های مصنوعی قلب متصل شده و منجر به ایجاد اندوکاردیت گردند. تشخیص اندوکاردیت‌های ایجاد شده توسط این باکتری‌ها دشوار است زیرا نشانه‌ها و علایم

جدول ۳-۲۱. گونه‌ای اگرگاتی باکتر مرتبط با بیماری انسان

گونه‌ها	بیماری های عمده	شیوع
اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس	پریودنتیت، اندوکاردیت، عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی	شایع
اگرگاتی باکتر آفروفیلوس	اندوکاردیت، عفونت‌های فرصت طلب	غیرشایع
پاستورلا مولتوسیدا	عفونت‌های زخم مرتبط با گاز گرفتگی، بیماری تنفسی مزمن، باکتریمی، مننژیت	شایع
پاستورلا کنیس	عفونت‌های زخم مرتبط با گاز گرفتگی	غیرشایع

مورد بالینی ۲-۲۱. اندوکاردیت ناشی از اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس

Steitz و همکارانش، یک زن ۵۴ ساله را توصیف نمودند. این زن در هنگام پذیرش در بیمارستان سابق‌های از تب، تعریق شبانه و خستگی داشت. آزمایش جسمانی یک مورمور سیستولیک را در دریچه سه لختی آشکار ساخت، همچنین اکوکاردیوگرافی، بزرگ شدگی دریچه سه لختی را مشخص نمود. کشت خون که در روز پذیرش جمع‌آوری شده بود بعد از ۵ روز انکوباسیون، از لحاظ وجود *اگرگاتی باکتر* (اکتینوباسیلوس) اکتینومایستم کومیتانس مثبت بود. از آنجایی که چگونگی مزمن شدن دوره بیماری فرد نامشخص است، سابقه بالینی او کامل نمی‌باشد، اما این مطالعه نشان داد که این ارگانیسم در کشت‌های متداول آزمایشگاهی به آهستگی رشد مینماید.

بالینی به آرامی ایجاد می‌شوند (اندوکاردیت تحت حاد [Subacute Endocarditis]) و باکتری‌ها در کشت‌های خونی به آهستگی رشد می‌یابند (مورد بالینی ۲-۲۱). هر دوگونه اگرگاتی باکتر می‌توانند در سطح شیشه ای بطری‌های کشت خون و نیز در سطح آگار، کلونی‌های چسبان تشکیل دهند. درمان انتخابی برای اندوکاردیت ایجاد شده توسط این باکتری‌ها، یک سفالوسپورین مانند سفتریاکسون است.

پاستورلا

پاستورلاها کوکوباسیل‌های بی‌هوازی اختیاری، کوچک

جدول ۴-۲۱. گونه‌های پاستورلا مرتبط با بیماری انسان

گونه‌ها	بیماری عمده	شیوع
پاستورلا مولتوسیدا (*P. multocida*)	عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی، بیماری ریوی مزمن، باکتریمی، مننژیت	شایع
پاستورلا کنیس (*P. canis*)	عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی	غیرشایع
پاستورلا بتیه (*P. bettyae*)	عفونت‌های فرصت طلب (آبسه‌ها، عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی، عفونت‌های اوروژنیتال، باکتریمی)	نادر
پاستورلا داگماتیس (*P. dagmatis*)	عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی	نادر
پاستورلا استوماتیس (*P. stomatis*)	عفونت‌های زخم ناشی از گاز گرفتگی	نادر

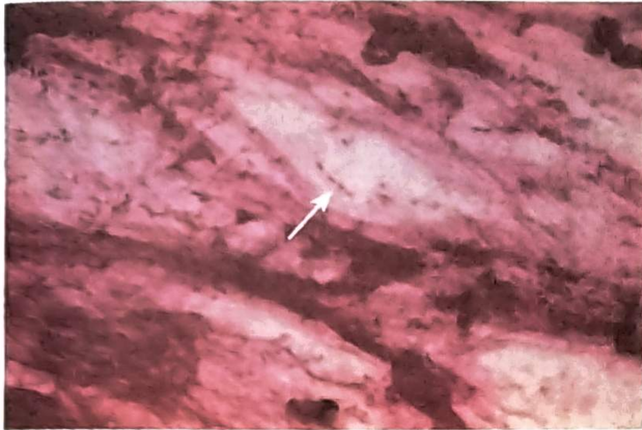
و تخمیر کننده هستند (شکل ۴-۲۱) که معمولا بصورت کامنسال در اوروفارنکس حیوانات سالم یافت می‌شوند. اغلب عفونت‌های انسانی ناشی از تماس با حیوانات است (گزش حیوانات، خراش‌ها و غذاهای مشترک). پاستورلا مولتوسیدا (شایع‌ترین ایزوله) و پاستورلا کنیس پاتوژن‌های انسانی هستند، دیگر گونه‌های پاستورلا به ندرت مرتبط با عفونت‌های انسانی می‌باشند (جدول ۴-۲۱). سه شکل معمول از بیماری گزارش می‌شود: (۱) لنفادنیت (Lymphadenitis) و سلولیت (Cellulitis) موضعی که پس از گاز گرفتگی یا خراش حیوان روی می‌دهد (پاستورلا مولتوسیدا هنگام تماس با گربه‌ها و سگ‌ها، پاستورلا کنیس هنگام تماس با سگ‌ها)، (۲) بیماری ریوی مزمن (Chronic Respiratory Disease) و وخیم در بیماران مبتلا به نقص عملکرد ریوی زمینه‌ای (که احتمالا با کلونیزاسیون باکتری در اوروفارنکس به دنبال آسپیراسیون ترشحات دهانی مرتبط می‌باشد)، و (۳) عفونت سیستمیک (Systemic Infection) در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی بویژه در افراد دارای بیماری کبدی زمینه‌ای. تولید کپسول پلی‌ساکاریدی متشکل از اسید هیالورونیک (Hyaluronic Acid)، یک فاکتور ویرولانس مهم در سویه‌های عامل بیماریهای حیوانی است

مورد بالینی ۳-۲۱. عفونت کشنده پاستورلا مولتوسیدا

Chang و همکارانش یک مورد کشنده از باکتریمی و فاسئیت نکروزان ناشی از *پاستورلا مولتوسیدا* را توصیف نمود. یک مرد ۵۸ ساله سابقه‌ای از نارسایی مزمن کلیوی، آرتریت نقرسی و سندروم کوشینگ داشت و با استروئیدها درمان می‌شد. در هنگام پذیرش در بیمارستان، دست چپ او اریتماتوز، گرم و حساس بود و ماکول‌های قرمز ـ بنفش بر روی سطح دستش مشاهده می‌شد. در طی ۲ روز، تاول ایجاد شد و سریعا به بازوی چپ، ماهیچه ساق پای چپ و پای راست گسترش یافت و بیمار علایم سیستمیک از قبیل از شوک و خونریزی گوارشی را نشان می‌داد. کشت خون جمع‌آوری شده در هنگام پذیرش بیمار از نظر وجود پاستورلا مولتوسیدا مثبت بود. علیرغم درمان آنتی بیوتیکی وسیع و جراحی، ضایعات سریعا پیشرفت نموده و سرانجام فرد بیمار فوت کرد. یک تاریخچه دقیق در هنگام پذیرش، مشخص نمود که بیمار به سگ اهلی خود اجازه لیسیدن زخم بازش را داده است، که احتمالا مخزن باکتری بوده است و درمان با استروئید، به ارگانیسم اجازه داده است تا به زخم تهاجم نموده و سریعا به بافت‌ها انتشار یابد.

و احتمالا در عفونت‌های انسانی با اهمیت می‌باشد (مورد بالینی ۳-۲۱).

پاستورلا مولتوسیدا بر روی محیط‌های شکلات آگار و بلاد آگار بخوبی رشد می‌کند ولی بر روی مک کانکی آگار و سایر محیط‌های انتخابی و معمول برای باسیل‌های گرم منفی به صورت ضعیف رشد می‌نماید. بعد از یک شبانه روز انکوباسیون در محیط بلاد آگار، کلونی‌های کره‌ای (Buttery Colonies)، در نتیجه داشتن کپسول پلی‌ساکاریدی، همراه با بوی کپکی (Musty odor) مشخص به دلیل تولید اندول (Indole)، ایجاد می‌شوند. پاستورلا مولتوسیدا به آنتی بیوتیک‌های گوناگونی حساس است. پنی‌سیلین (Penicillin) داروی انتخابی (Choice) است. سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، ماکرولیدها، تتراسایکلین‌ها یا فلوروکینولون‌ها به عنوان جایگزین قابل استفاده هستند. پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی (مثلا اگزاسیلین)، سفالوسپورین‌های نسل اول و آمینوگلیکوزیدها فعالیت ضعیفی بر علیه پاستورلا مولتوسیدا دارند.



شکل ۴-۲۱. پاستورلا مولتوسیدا در نمونه تنفسی بیمار مبتلا به پنومونی (فلش).

مطالعه موردی و سوال‌ها

یک مرد ۷۸ ساله که در خاله سالمندان بستری بود در هنگام بیدار شدن، سر درد شدید و سفتی گردن داشت. به دلیل اینکه او تب بالا و علایم مننژیت داشت، کارکنان خانه سالمندان او را به اورژانس منتقل کردند. نمونه مایع مغزی نخاعی (CSF)، کدر بود. آنالیز CSF، وجود ۴۰۰ گلبول سفید خونی در هر میلی متر مکعب (۹۵ درصد نوتروفیل‌های چند هسته‌ای)، غلظت پروتئین mg/dl ۷۵ و غلظت گلوکز mg/dl ۲۰ را آشکار ساخت. در رنگ آمیزی گرم باسیل‌های گرم منفی کوچک مشاهده شد و کشت CSF و خون از نظر وجود هموفیلوس آنفلوانزا مثبت بودند.

۱. اپیدمیولوژی مننژیت هموفیلوس آنفلوانزا را توضیح دهید و آن را با اپیدمیولوژی مننژیت ناشی از پنوموکوکوس و مننگوکوک مقایسه کنید؟

۲. بیولوژی سویه‌هایی از هموفیلوس آنفلوانزا که احتمالا عامل بیماری این فرد است را با سویه‌هایی که از لحاظ تاریخی عامل بیماری‌های کودکان بوده‌اند، مقایسه نمایید (قبل از واکسیناسیون)؟

۳. سایر بیماری‌های این ارگانیسم را نام ببرید؟ سایر گونه‌های از هموفیلوس که باعث ایجاد بیماری می‌شوند را نام ببرید و این گونه‌ها عامل چه بیماری‌هایی می‌باشند؟

۴. چرا جهت جداسازی هموفیلوس به محیط شکلات آگار نیاز داریم؟

۵. کدام بیماری‌ها توسط اگرگاتی باکتر اکتینومایستم کومیتانس ایجاد می‌شوند؟ مخزن این ارگانیسم چیست؟

۶. کدام بیماری‌ها توسط پاستورلا مولتوسیدا ایجاد می‌شوند؟ مخزن این ارگانیسم چیست؟

پاسخ‌ها

۱. مننژیت ناشی از *هموفیلوس آنفلوآنزا* از زمان معرفی واکسن کونژوگه *هموفیلوس آنفلوآنزا* تیپ b، نسبتاً ناشایع است. بیماری هنوز در کودکان غیرواکسینه و به میزان کمتر در بالغین مسن که سطح ایمنی‌شان کاهش یافته، مشاهده می‌شود. امروزه بطور شایعی، بیماری هموفیلوس آنفلوآنزا توسط سویه‌های غیرقابل تیپ‌بندی ایجاد می‌شود که معمولاً اوروفارنکس را کلونیزه می‌کنند و قادرند به سیستم عصبی مرکزی بعد از تروما (برای مثال، آسیب سر بعد از یک تصادف ماشین) تهاجم نمایند. مننژیت ناشی از استرپتوکوکوس پنومونیه و نایسریا مننژیتیدیس غالباً در افراد بسیار جوان یا مسن مشاهده می‌شود، اگرچه بیماری در تمام سنین گزارش می‌شود. برخلاف *هموفیلوس آنفلوآنزا*، واکسیناسیون در کنترل این عفونت‌ها موفقیت کمتری داشته است.

۲. این سویه هموفیلوس آنفلوآنزا به احتمال زیاد یک سویه غیرقابل تیپ‌بندی است (برخلاف سویه‌های هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b که قبل از معرفی واکسن، سبب ایجاد بیماری در اطفال می‌شدند).

۳. سویه‌های غیرقابل تیپ‌بندی *هموفیلوس آنفلوآنزا* معمولاً با سینوزیت، اوویت، و بیماری برونکوپولموناری ارتباط دارند. دو بیماری قبلی در افراد سالم مشاهده می‌شوند، در حالیکه بیماری آخر بطور شایعی در بیماران مبتلا به بیماری زمینه‌ای مزمن ریوی مشاهده می‌گردد. سایر گونه‌های هموفیلوس که با بیماری بالینی ارتباط دارند شامل *هموفیلوس اجیپتیوس* (کونژیکتیویت، تب پورپوریک برزیلی (Brazilian Purpuric Fever)، *هموفیلوس دوکرئی* (شانکروئید)، و هموفیلوس آفروفیلوس (اندوکاردیت) می‌باشند.

پاسخ‌ها (ادامه)

۴. هموفیلوس *آنفلوآنزا* جهت رشد به هم (فاکتور X) و NAD (فاکتور V) نیاز دارد. اگرچه هر دو در محیط حاوی خون وجود دارند، بلادآگار گوسفند (بطور شایعی در ایالات متحده استفاده می‌شود) باید حرارت ببیند تا مهارکننده‌های فاکتور V تخریب شوند. این آگار حرارت دیده (شکلات آگار) برای رشد هموفیلوس آنفلوآنزا استفاده می‌شود. برخی گونه‌های دیگر هموفیلوس (برای مثال، هموفیلوس دوکرئی، هموفیلوس آفروفیلوس) به فاکتور V نیاز ندارند و در بلادآگار گوسفند رشد خواهند کرد.

۵. *اگرگاتی باکتر اکتینومایستم* کومیتانس یک پاتوژن مهم عامل پریودنتیت، و به میزان کمتر، اندوکاردیت تحت حاد باکتریایی است. این ارگانیسم ساکن طبیعی اوروفارنکس انسان می‌باشد.

۶. *پاستورلا مولتوسیدا* با گازگرفتگی حیوانات (تشدید بیماریهای مزمن تنفسی) و عفونت‌های سیستمیک در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی (به ویژه بیماران مبتلا به بیماری کبدی) ارتباط دارد. این ارگانیسم بخشی از فلور نرمال دهان سگ‌ها و گربه‌ها می‌باشد.

فصل ۲۲

انتروباکتریاسیه

این فصل بزرگترین خانــواده باکتری‌های مهم از نظر پزشــکی در بین گرم مثبت‌ها و هم در بین گرم منفی‌ها را در برمی‌گیرد. این مجموعه ناهمگون از ارگانیســم‌ها عملا مسئول همه انواع عفونت‌هایی می‌باشند که در یک تجربه بالینی دیده می‌شوند.

۱. بســیاری از اعضاء انتروباکتریاسیه بخشــی از جمعیت باکتری‌های نرمال می‌باشــند که بدن انسان را کلونیزه می‌نمایند. ســه مثال از ارگانیسم‌هایی که در افراد سالم فلور نرمال می‌باشند و یک مثال از بیماری ایجاد شونده به وسیله هر ارگانیسم بزنید؟

۲. برخی از انتروباکتریاســیه‌ها به طــور نرمال در حیوانات وجــود دارند ولی زمانی که با انســان مواجه می‌شــوند سبب بیماری می‌گردند. چه شرایطی باعث ایجاد بیماری توسط هر کدام از آنها می‌شود؟

۳. برخی از انترباکتریاســیه‌ها پاتوژن‌های اجباری انســان هستند. دو مثال از آنها و بیماری ناشی از آنان بزنید؟

پاسخ‌ها

۱. *اشریشیاکلی*-پریتونیت؛ قســمتی از فلور روده است که به دنبال سوراخ شــدن روده وارد پرده صفاقی می‌گردد. *کلبســیلا* پنومونیه-پنومونی؛ اوروفارنکــس را کلونیزه می‌کند. آسپیراسیون ترشحات دهانی سبب ایجاد بیماری می‌شوند. پروتئوس میرابیلیس- عفونت مجرای ادراری؛ توسط مهاجرت از کولون وارد مجرای پیشابراه می‌گردد، سپس وارد مثانه می‌شود و در آنجا ارگانیسم‌ها می‌توانند تکثیر پیدا کنند.

۲. *ســالمونلا*- گاســتروانتریت؛ قســمتی از فلور مدفوعی جوجه‌ها اســت. *اشریشیاکلی* O157- گاســتروانتریت؛ قســمتی از فلور مدفوع گاو می‌باشد. یرسینیا پستیس- طاعون؛ جوندگان را کلونیزه می‌کند و به وســیله گزش کک به انسان انتشار می‌یابد.

۳. *سالمونلا* سروتایپ تایفی-تب تیفوئید؛ شیگلا دیسانتری- گاستروانتریت.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

اشریشیاکلی

کلمات کلیدی

گاســتروانتریت، STEC، ETEC، EPEC، EAEC، EIEC، منتزیت نوزادی، عفونت مجرای ادراری.

بیولوژی و بیماریزایی

- **باســیل‌های گــرم منفــی بی‌هوازی اختیاری هستند.**
- تخمیرکننده؛ اکسیداز منفی است.
- لیپوپلــی ســاکارید از پلی ســاکارید ســوماتیک O خارجی، هســته پلی ساکاریدی (آنتی‌ژن مشترک) و لیپید A (اندوتوکسین) تشکیل شده است.
- بیماریزایــی - به کادر ۲-۲۲ و جدول ۲-۲۲ مراجعه نمایید.

اپیدمیولوژی

- شــایع‌ترین باســیل‌های گرم منفی هوازی موجــود در مجــرای معدی روده‌ای است.
- اغلب عفونت‌ها درون‌زا (فلور میکروبی خود بیمار) هســتند اگرچه سویه‌های ایجادکننده گاســتروانتریت معمولاً از خارج کسب می‌شوند.

بیماری‌ها

- حداقل پنــج گروه بیماریــزا مختلف ایجادکننده گاستروانتریت وجود دارند که شامل:

EAEC، اشریشیاکلی انترواگرگیتیو؛

EIEC، اشریشیاکلی انتروابنویسیو؛

EPEC، اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک؛

ETEC،اشریشیاکلی انتروتوکسی‌ژنیک؛

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

STEC، اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین شیگا.

- اغلب باعث ایجاد بیماری‌ها در کشورهای در حال توسعه می‌گردد، اگرچه STEC یک عامل مهم ایجادکننده کولیت همولوژیک و سندروم اورمی همولیتیک در ایالات متحده آمریکا است.
- بیماری خارج روده‌ای شامل باکتریمی، مننژیت نوزادی، عفونت‌های مجرای ادراری و عفونت‌های درون شکمی است.

تشخیص

- ارگانیسم‌ها به سرعت روی اغلب محیط‌های کشت رشد می‌کنند.
- NAATs مولتی پلکس روده‌ای بعنوان استاندارد طلایی تشخیصی در نظر گرفته می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پاتوژن‌های روده‌ای به صورت علامت‌دار درمان می‌شوند مگر اینکه بیماری منتشر رخ دهد.
- درمان آنتی‌بیوتیکی تست‌های تعیین حساسیت در محیط آزمایشگاه انجام می‌شود. افزایش مقاومت به پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها به وسیله بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBLs) واسطه‌گری می‌گردد.
- روش‌های کنترل عفونت مناسب برای کاهش خطر عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان (مانند ایجاد محدودیت در استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، خودداری از استفاده غیر ضروری از کتترهای مجرای ادراری) استفاده می‌شوند.
- حفظ استانداردهای بهداشتی بالا جهت کاهش تماس با سویه‌های ایجادکننده گاستروانتریت باید انجام شود.
- پخت صحیح محصولات گاو به منظور کاهش خطر عفونت‌های STEC باید انجام شود.

سالمونلا

کلمات کلیدی

گاستروانتریت، تب روده‌ای، درمان آنتی‌بیوتیکی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی اختیاری هستند.
- تخمیرکننده، اکسیداز منفی است.
- لیپوپلی‌ساکارید از پلی‌ساکارید سوماتیک O خارجی، هسته پلی‌ساکاریدی (آنتی‌ژن مشترک) و لیپید A (اندوتوکسین) تشکیل شده است.
- بیش از ۲۵۰۰ سروتایپ O شناسایی شده است.
- بیماریزایی - به کادر ۲-۲۲ مراجعه نمایید؛ در برابر اسیدهای موجود در وزیکول‌های فاگوسیته‌کننده تحمل از خود نشان می‌دهد.
- در ماکروفاژها می‌توانند زنده باقی مانده و از روده به جایگاه‌های دیگر بدن گسترش پیدا نماید.

اپیدمیولوژی

- اغلب عفونت‌ها از طریق خوردن محصولات غذایی آلوده (ماکیان، تخم‌مرغ‌ها و محصولات لبنی شایع‌ترین منابع عفونت هستند) کسب می‌شوند.
- گسترش مستقیم مدفوعی - دهانی در بچه‌ها رخ می‌دهد.
- سالمونلا تایفی و سالمونلا پاراتایفی پاتوژن‌های انسانی مطلق هستند (مخازن دیگر وجود ندارند)؛ این عفونت‌ها از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شوند، کلونیزاسیون طولانی مدت فاقد علامت معمولاً اتفاق می‌افتد.
- افراد در خطر عفونت شامل کسانی هستند که ماکیان یا تخم‌مرغ‌ها که به طور نامناسب پخته شده‌اند مصرف می‌کنند، بیماران سطوح اسید معدی کاهش یافته و بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی هستند.
- عفونت‌ها در سراسر جهان به ویژه در ماه‌های گرم سال رخ می‌دهند.

بیماری‌ها

- بیماری‌ها: انتریت (تب، تهوع، استفراغ، اسهال خونی و غیر خونی، دردهای شکمی)؛ تب روده‌ای (تب تیفوئیدی، تب پاراتایفوئید)، باکتریمی (اغلب به دلیل سالمونلا سروتایپ تایفی، سالمونلاسروتایپ پاراتایفی، سالمونلا سروتایپ کلراسوئیس)؛ کلونیزاسیون بدون علامت (عمدتاً توسط سالمونلا تایفی و سالمونلا پاراتایفی).

تشخیص

- جداسازی از نمونه‌های مدفوعی نیاز به استفاده از محیط‌های انتخابی دارد.
- NAATS مولتی پلکس توده‌ای به عنوان استاندارد طلایی تشخیصی در نظر گرفته می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان آنتی‌بیوتیکی برای انتریت توصیه نمی‌شود زیرا این ممکن است باعث طولانی مدت شدن دوره بیماری گردد.
- عفونت‌های ناشی از سالمونلا تایفی و سالمونلا پاراتایفی یا عفونت‌های منتشر ناشی از دیگر ارگانیسم‌ها باید با آنتی‌بیوتیک مؤثر (توسط تست‌های تعیین آنتی‌بیوتیکی در آزمایشگاه انتخاب شده‌اند)، درمان شوند، فلوروکینولون‌ها (مانند سیپروفلوکساسین)، کلرامفنیکل،

تری‌متوپریم سولفامتوکسازول یا سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف ممکن است استفاده شوند.
- اغلب عفونت‌ها از طریق تهیه مناسب ماکیان و تخم‌مرغ‌ها (کاملاً پخته شده) و جلوگیری از آلودگی سایر غذاها با محصولات خام ماکیان می‌توانند کنترل شوند.
- ناقلین سالمونلا تایفی و سالمونلا پاراتایفی باید شناسایی و درمان شوند.
- واکسیناسیون علیه سالمونلا تایفی می‌تواند خطر بیماری برای مسافران سفرکننده به مناطق اندمیک بیماری را کاهش دهد.

شیگلا

کلمات کلیدی

گاستروانتریت، دیسانتری، توکسین شیگا.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی اختیاری هستند.
- تخمیرکننده؛ اکسیداز منفی است.
- لیپوپلی‌ساکارید از پلی‌ساکارید سوماتیک O خارجی، هسته پلی‌ساکاریدی (آنتی‌ژن مشترک) و لیپید A (اندوتوکسین) تشکیل شده است.
- چهارگونه شناسایی شده است: شیگلا سونئی مسئول اغلب عفونت‌ها در کشورهای توسعه یافته است؛ شیگلا فلکسنری عامل عفونت‌ها در کشورهای در حال توسعه است، شیگلا دیسانتری عامل اغلب عفونت‌های شدید بوده و شیگلا بوئیدی معمولاً جدا نمی‌شود.
- بیماریزایی - به کادر ۲-۲۲ مراجعه نمایید؛ اگزوتوکسین (توکسین شیگا) توسط شیگلا دیسانتری تولید شده و سنتز پروتئین را مختل کرده و سبب ایجاد آسیب به اندوتلیال می‌شود.

اپیدمیولوژی

- انسان‌ها تنها مخزن این باکتری‌ها هستند.
- بیماری از فردی به فرد دیگر از مسیر مدفوعی - دهانی گسترش می‌یابد.
- بیماران در بالاترین خطر بیماری بچه‌های کم سن و سال نگهداری شونده در مراکز مراقبت ویژه، مهدکودک‌ها و مراکز بازداشت؛ خواهر و برادر و والدین بچه‌های آلوده و مردان همجنس‌باز هستند.
- تعداد نسبتاً کمی ارگانیسم می‌تواند ایجاد بیماری کند (بسیار عفونی).
- بیماری در سراسر جهان بدون بروز فصلی اتفاق می‌افتد (انتقال فرد به فرد با میزان تلقیح کم ایجاد می‌شود).

بیماری‌ها

- بیماری - شایع‌ترین فرم بیماری گاستروانتریت (شیگلوز) است، اسهال آبکی اولیه در طی ۱ تا ۲ روز به سمت دردهای شکمی و زودپیچ پیش می‌رود (همراه یا بدون مدفوع خونی)، فرم شدید بیماری توسط شیگلا دیسانتری (دیسانتری باکتریایی) ایجاد می‌گردد؛ ناقل بدون علامت تعداد کمی از بیماران به وجود می‌آید (مخزنی برای عفونت‌های آینده).

تشخیص

- برای جداسازی از نمونه‌های مدفوعی نیاز به استفاده از محیط‌های انتخابی است.
- NAATs مولتی پلکس روده‌ای بعنوان روش استاندارد طلایی تشخیصی در نظر گرفته شده است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان آنتی‌بیوتیکی دوره بیماری علامت‌دار و دفع مدفوعی باکتری را کوتاه می‌نماید.
- درمان باید بر اساس نتیجه تست‌های تعیین حساسیت در آزمایشگاه به کار برده شود.
- درمان تجربی می‌تواند با فلوروکینولون یا تری متوپریم سولفامتوکسازول آغاز شود.
- راهکارهای کنترل عفونت مناسب باید برای جلوگیری از گسترش ارگانیسم به کار گرفته شود که شامل شستشوی دست و دور ریختن صحیح لباس‌های آلوده است.

یرسینیا

کلمات کلیدی

طاعون خیارکی، طاعون پنومونی، گاستروانتریت، سپسیس ترانسفیوژن.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی اختیاری هستند.
- تخمیرکننده؛ اکسیداز منفی است.
- لیپوپلی‌ساکارید از پلی‌ساکارید سوماتیک O خارجی، هسته پلی‌ساکاریدی (آنتی‌ژن مشترک) و لیپید A (اندوتوکسین) تشکیل شده است.
- یرسینیا پستیس با کپسول پروتئینی پوشیده است.
- برخی گونه‌ها (مانند یرسینیا انتروکولیتیکا) می‌توانند در دماهای سرد رشد نمایند (مثلا می‌توانند به میزان زیاد در غذای آلوده قرار گرفته در یخچال یا محصولات خون رشد نمایند).
- بیماریزایی - به جدول ۲-۲۲ مراجعه نمایید؛ کپسول روی یرسینیاپستیس ضد فاگوسیته شدن است؛ یرسینیا پستیس به کشتار سرم مقاوم است؛ یرسینیا دارای ژن‌هایی برای اتصال، فعالیت سایتوتوکسیک، مهار مهاجرت فاگوسیت‌کننده‌ها و بلعیده شدن و مهار مهاجرت پلاکت می‌باشد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

اپیدمیولوژی

- یرسینیا پستیس یک عفونت زئونوز است، انسان‌ها میزبان تصادفی هستند، مخزن‌های طبیعی شامل موش‌ها، سنجاب‌ها، خرگوش‌ها و حیوانات اهلی هستند.
- بیماری به وسیله نیش زدن‌های مگس یا تماس مستقیم با بافت‌های آلوده یا از فردی به فرد دیگر از طریق تنفس آئروسل‌های عفونی از بیمار مبتلا به بیماری تنفسی گسترش می‌یابد.
- سایر عفونت‌های یرسینیا از طریق تماس با محصولات غذایی آلوده یا محصولات خونی (یرسینیا انتروکولیتیکا) گسترش می‌یابند.
- کلونیزاسیون با سایر گونه‌های یرسینیا می‌تواند اتفاق بیافتد.

بیماری‌ها

- یرسینیا پستیس سبب ایجاد طاعون خیارکی (شایع‌ترین)، و طاعون تنفسی می‌شود که هر دو دارای میزان مرگ و میر بالایی هستند. سایر گونه‌های یرسینیا سبب ایجاد گاستروانتریت (اسهال آبکی حاد یا اسهال مزمن) و سپسیس مرتبط با انتقال خون می‌شوند، بیماری روده‌ای در بچه‌ها ممکن است با بزرگ شدن غدد لنفاوی مزانتریک خود را نشان دهد و علائمی شبیه به آپاندیسیت حاد نشان دهد.

تشخیص

- ارگانیسم‌ها روی اغلب محیط‌های کشت رشد می‌کنند، نگهداری طولانی‌مدت در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد می‌تواند به طور انتخابی جداسازی را افزایش دهد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- عفونت‌های ناشی از یرسینیا پستیس با استرپتومایسین درمان می‌شوند؛ تتراسایکلین‌ها، کلرامفنیکل یا تری‌متوپریم سولفامتوکسازول به عنوان درمان جایگزین می‌توانند تجویز شوند.
- عفونت‌های روده‌ای ناشی از سایر گونه‌های یرسینیا معمولاً خود محدود شونده هستند، اگر درمان آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده قرار گیرد اغلب ارگانیسم‌ها به سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف، آمینوگلیکوزیدها، کلرامفنیکل، تتراسایکلین‌ها و تری‌متوپریم سولفامتوکسازول حساس هستند.
- طاعون از طریق کاهش جمعیت جوندگان و واکسیناسیون جمعیت افراد در خطر کنترل می‌شود.
- سایر عفونت‌های یرسینیا از طریق تهیه صحیح محصولات غذایی کنترل می‌شوند.

خانواده انتروباکتریاسیه بزرگترین، هتروجنوس‌ترین مجموعه از باسیل گرم منفی با اهمیت از نظر پزشکی هستند. بیش از ۵۰ جنس و ۱۰۰ گونه و زیر گونه شرح داده شده است (جدول ۱-۲۲). این جنس‌ها بر اساس خصوصیات بیوشیمیایی، ساختار آنتی ژنی، و آنالیز ملکولی ژنوم‌های آنها به وسیله توالی‌یابی ژن و ترکیب پروتئین به وسیله اسپکترومتری جرمی طبقه بندی می‌شوند. علی رغم پیچدگی این خانواده، اغلب عفونت‌های انسانی به وسیله تعداد نسبتاً کمی از جنس‌ها و گونه‌ها ایجاد می‌شوند (کادر ۱-۲۲).

انتروباکتریاسیه‌ها ارگانیسم‌هایی در همه جا حاضر هستند که در تمام جهان در خاک، آب و سبزیجات یافت می‌شوند و به عنوان قسمتی از فلور روده‌ای نرمال بیشتر حیوانات از جمله انسان‌ها محسوب می‌شوند. این باکتری‌ها بیماری‌های مختلفی را در انسان شامل یک سوم از تمام موارد باکتریمی‌ها، بیشتر از ۷۰ درصد عفونت‌های مجرای ادراری (UTIs) و بسیاری از عفونت‌های روده‌ای را ایجاد می‌کنند. برخی ارگانیسم‌ها (نظیر سالمونلا سروتیپ تایفی،

کادر ۱-۲۲. انتروباکتریاسیه‌های مهم از نظر پزشکی شایع

- سیتروباکتر فروندی، سیتروباکتر کوزری
- انتروباکتر کلوآکه
- اشریشیا کلی
- کلبسیلا پنومونیه، کلبسیلا اکسی توکا
- مورگانلا مورگانی
- پروتئوس میرابیلیس
- سالمونلا سروتایپ تایفی، سروتایپ‌های غیر تیفوئیدی سالمونلا
- سراشیا مارسسنس
- شیگلا سونئی، شیگلا فلکسنری
- یرسینیا پستیس، یرسینا انتروکولیتیکا، یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس

جدول ۱-۲۲. انتروباکتریاسیه‌های مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
اشریشیاکلی (*Escherichia coli*)	*escherichia*، پس از Escherich نامگذاری شد؛ Coli، نام آن از کولون گرفته شده است.
سالمونلا انتریکا (*Salmonella enterica*)	*Salmonella* ، پس از Salmon نامگذاری شد؛ enteron به معنی معده؛ وابسته به معده.
سالمونلا تایفی (*Salmonella* Typhi)	*typhi*، نام آن از تایفوئید گرفته شده است؛ بیماری ناشی از آن تب تیفوئید است.
سالمونلا پاراتایفی (*Salmonella* Paratyphi)	*Paratyphi*، عفونت شبه تیفوئید ایجاد می‌کند.
سالمونلا کلراسوئیس (*Salmonella Choleraesuis*)	*Cholera*، به معنی وبا؛ *sus* به معنی خوک؛ وبای خوک.
سالمونلا تایفی‌موریوم (*Salmonella* Typhimurium)	*typhi*، نام آن از تیفوئید گرفته شده است؛ *murium* به معنی موش؛ *typhimurim*، تیفوئید موش.
سالمونلا انتریتیدیس (*Salmonella* Enteritidis)	enteris، به معنی معده؛ idis، به معنی التهاب.
شیگلا دیسانتری (*Shigella dysenteriae*)	*Shigella*، پس از Shiga نامگذاری شد؛ *dysenteriae*، به معنی اسهال خونی.
شیگلا فلکسنری (*Shigella flexneri*)	*flexneri*، پس از Flexner نامگذاری شد.
شیگلا بوئیدی (*Shigella boydii*)	*boydii*، پس از Boyd نامگذاری شد.
شیگلا سونئی (*Shigella sonnei*)	Sonnei، پس از Sonne نامگذاری شد.
یرسینیا پستیس (*Yersinia pestis*)	*yersinia*، پس از Yersin نامگذاری شد؛ *Pestis* به معنی طاعون.
یرسینیا انتروکولیتیکا (*Yersinia enterocolitica*)	*enterocolitica* به معنی روده و کولون
یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس (*Yersinia pseudotuberculosis*)	*tuberculum*، به معنی تورم کوچک؛ *pseudotuberculosis* به معنی تورم کاذب.
کلبسیلا پنومونیه (*Klebsiella pnumoniae*)	*klebsiella*، پس از Klebs نامگذاری گردید؛ *pneumoniae*، به معنی التهاب ریه‌ها.
کلبسیلا اوکسی‌توکا (*Klebsiella oxytoca*)	*oxus* به معنی اسید؛ *tokos* به معنی تولیدکننده؛ تولیدکننده اسید (به خصوصیات بیوشیمیایی اشاره دارد).

جدول ۱-۲۲. انتروباکتریاسه‌های مهم (ادامه)

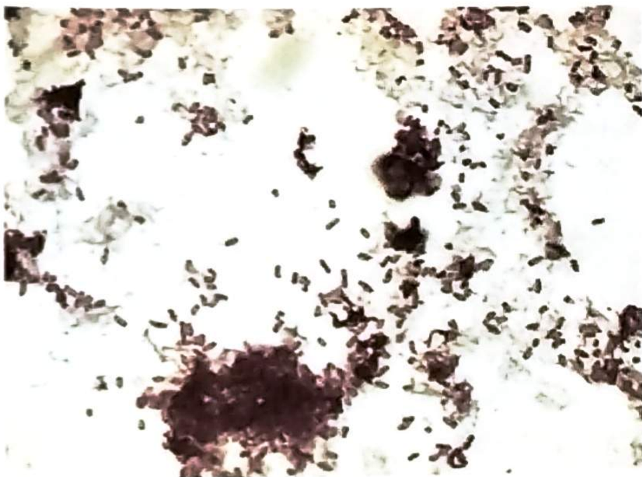
پروتئوس میرابیلیس (*Proteus mirabilis*)	*proteus*، بـه این معنی که می‌تواند بـه خوبی خودش را به اشـکال مختلف تغییر دهد؛ *mirabilis* به معنی متعجب‌کننده؛ اشاره به اشکال کلونی در شکل‌های مختلف دارد.
سیتروباکتری فروندی (*Citrobacter freundii*)	*citrus*؛ به معنی روده؛ *bacter*، به معنی باسیل؛ باسیل استفاده‌کننده از سیترات؛ *freundii*، پس از Freund نامگذاری شد.
سیتروباکتر کوزری (*Citrobacter koseri*)	koseri، پس از Koser نامگذاری شد.
انتروباکتر آئروژنز (*Enterobacter aerogenes*)	*enteron*، به معنی روده؛ bacter به معنی باسیل کوچک؛ aeros، به معنی هوا؛ *genes*، به معنی تولیدکننده؛ باسیل روده‌ای کوچک که گاز تولید می‌کند.
انتروباکتر کلوآکه (*Enterobacter cloacae*)	*cloacae*، به معنی فاضلاب؛ در ابتدا از فاضلاب جدا شده است.
سراشیا مارسه‌سنس (*Serratia marcescens*)	*serratia*، پس از Serrati نامگذاری شـد؛ *marcescens*، به معنی ضعیف بودن است؛ به معنی کنار گذاشتن؛ در ابتدا اعتقاد بر این بود که بیماریزا نیست.

گونه‌های شـیگلا، یرسینیا پستیس) همیشه همراه با ایجاد بیماری انسـانی می‌باشـند، در حالیکه برخـی دیگر (مانند اشریشیاکلی، کلبسـیلا پنومونیه، پروتئوس میرابیلیس) به عنوان اعضـاء فلور طبیعی نرمال می‌باشـند که می‌توانند عفونت‌هـای فرصت‌طلـب (Opportunistic Infections) ایجـاد نمایند. گروه سـوم از انتروباکتریاسـیه‌ها آن‌هایی هسـتند که به عنوان ارگانیسـم‌های کومنسال بوده و تنها هنگامی بیماریزا می‌شـوند که ژن‌های بیماریزایی موجود بـر روی پلاسـمیدها، باکتریوفاژها یا جزایر پاتوژنیسـیته (مانند اشریشـیاکلی) را به دست آوردند. عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسـیه یا از منبع حیوانی (مثلا بیشتر گونه‌های سـالمونلا و گونه‌های یرسـینیا) یا از ناقلین انسانی (مثلا گونه‌های شیگلا و سالمونلا تایفی) یا از طریق انتشار درونی ارگانیسم‌ها در بیماران حساس (مثلا اشریشیاکلی می‌تواند به دنبال سـوراخ شدن روده، از روده به حفره صفاقی انتشار پیدا کند) منشاء می‌گیرند.

ویژگی‌های عمومی

فیزیولوژی و ساختار

اعضاء خانواده انتروباکتریاسـیه باسیل‌های گرم منفی فاقد اسپور با اندازه متوسط (۰/۳ تا ۱ میکرومتر عرض و ۱ تا ۶ میکرومتر طول) می‌باشند (شکل ۱-۲۲). آن‌ها دارای یک آنتی ژن مشـترک (آنتی ژن مشـترک انتروباکتریال (Enterobacterial Common Antigen)) هسـتند. تمـام اعضاء می‌توانند در شـرایط هوازی یـا بی‌هوازی اختیاری (بی‌هوازی اختیاری) روی انواعی از محیط‌های غیر انتخابی (مانند بلاد آگار) و انتخابی (مانند مک کانکی آگار) رشـد کننـد. از ویژگی‌های دیگـر انتروباکتریاسـیه می‌توان به نیازهای غذایی سـاده، تخمیر گلوکز، احیاء نیترات، کاتالاز مثبـت (Catalase Positive) و اکسـیداز منفی (Oxidase Negative) اشاره کرد. فقدان فعالیت سیتوکروم اکسیداز به عنوان یک ویژگی با اهمیت می‌تواند به عنوان یک تسـت



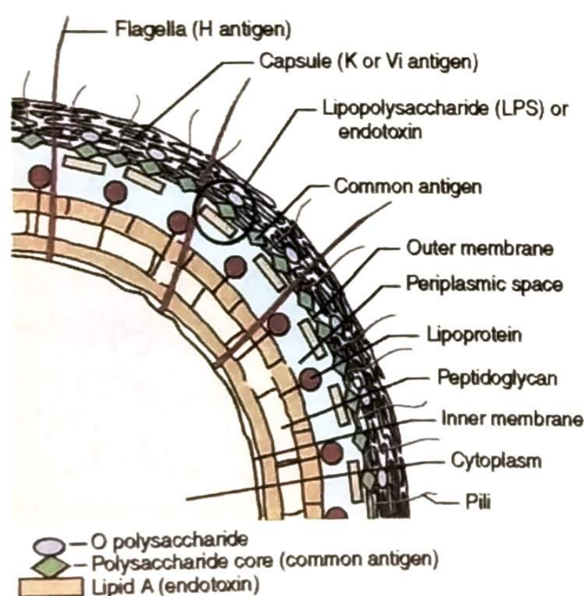
شکل ۱-۲۲. رنگ آمیزی گرم از *سالمونلا* تایفی از نمونه کشت خون مثبت. به شدت رنگ در دو انتهای باکتری توجه کنید. این رنگ شدن بصورت دو قطبی از ویژگی انتروباکتریاسه است.

ساده و سریع در تشخیص انتروباکتریاسه از دیگر باسیل‌های گرم منفی تخمیر کننده (برای مثال *ویبریو*) و غیر تخمیر کننده (*مثلاً پسودوموناس*) مورد استفاده قرار گیرد.

ظاهر باکتری‌ها بر روی محیط‌های کشت یکی از راه‌های تشخیصی برای اعضاء شایع انتروباکتریاسیه می‌باشد. برای مثال توانایی **تخمیر لاکتوز** (با تغییر رنگ روی محیط‌های حاوی لاکتوز مانند مک کانکی آگار مورد استفاده به طور متداول مشخص می‌شود). جهت شناسایی گونه‌های تخمیر کننده لاکتوز (مثلا *اشریشیا*، *کلبسیلا*، *انتروباکتر*، *سیتروباکتر* و *گونه‌های سراشیا*، که با تولید کلونی‌های بنفش صورتی (Pink–purple) روی محیط مک کانکی آگار مشخص می‌گردد) از سویه‌هایی که توانایی تخمیر لاکتوز را نداشته یا آن را به طور خیلی آهسته تخمیر می‌کنند (مانند پروتئوس، سالمونا، شیگلا و گونه‌های پرسینیا که با تولید کلونی‌های بی‌رنگ بر روی محیط مک‌کانگی آگار مشخص می‌گردد) استفاده می‌شود. مقاومت در برابر نمک‌های صفراوی (Resistance to Bile Salts) در برخی از محیط‌های انتخابی جهت تمایز میان پاتوژن‌های روده‌ای (نظیر سالمونلا و شیگلا) از ارگانیسم‌های کومنسال حساس به صفرا (نظیر باکتری‌های گرم مثبت و برخی از گرم منفی‌های موجود در مجرای دستگاه گوارش (GI)) استفاده می‌گردد. بدین منظور استفاده از محیط‌های کشت که تخمیر لاکتوز و مقاومت به نمک‌های صفراوی را ارزیابی می‌کنند تست غربالگری سریع برای پاتوژن‌های روده‌ای است که به بیان دیگر شناسایی آنها در نمونه‌های مدفوع اسهالی مشکل می‌باشد. و در آنجا ارگانیسم‌های مختلف بسیاری ممکن است وجود داشته باشند. برخی از انتروباکتریاسه‌ها از قبیل کلبسیلا دارای ظاهر موکوئیدی (کلونی‌های مرطوب، برآمده، چسبناک) و دارای **کپسول (Capsule)** برجسته‌ای هستند در حالی که سویه‌های دیگر را یک لایه چسبناک (Slime Layer) قابل انتشار شل احاطه کرده است.

لیپوپلی ساکارید مقاوم به حرارت **(Heat-stable Lipopolysaccharide (LPS))** مهمترین آنتی‌ژن دیواره سلولی است که از سه جزء تشکیل شده است: **پلی ساکارید O سوماتیک (Somatic O Polysaccharide)** در خارجی‌ترین لایه، یک پلی ساکارید مرکزی (Core Polysaccharide) مشترک همه انتروباکتریاسیه (قبلاً آنتی ژن مشترک انتروباکتریال نامیده می‌شد)، و **لیپید A** (شکل ۲-۲۲). پلی ساکارید مرکزی برای طبقه بندی ارگانیسم به عنوان عضوی از انتروباکتریاسیه مهم می‌باشد، پلی ساکارید O برای طبقه بندی اپیدمیولوژیک سویه‌های موجود در یک گونه مهم می‌باشد، و بخش لیپید A در LPS مسئول فعالیت اندوتوکسینی بوده و یک فاکتور بیماریزایی مهم است.

طبقه‌بندی اپیدمیولوژیک (سرولوژیک) انتروباکتریاسیه براساس سه گروه بزرگ از آنتی ژن‌ها می‌باشد: **پلی ساکاریدهای O سوماتیک (Somatic O Polysaccharide)**، **آنتی ژن‌های K کپسولی (Capsular K Antigens)** پلی ساکاریدهای اختصاصی تیپ ((Type-specific Polysaccharides)، و **پروتئین‌های H** فلاژله باکتریایی. آنتی ژن‌های O اختصاصی سویه در هر جنس و گونه وجود دارند، اگر چه واکنش متقاطع میان جنس‌های بسیار نزدیک (*مثلاً سالمونلا* با *سیتروباکتر*، *اشریشیا* با *شیگلا*) شایع است. آنتی ژن‌های K به طور معمول برای تایپ بندی سویه استفاده نمی‌شوند، اما دارای اهمیت می‌باشند زیرا آن‌ها ممکن است با شناسایی آنتی ژن‌های O تداخل نمایند. آنتی ژن‌های H (H Antigens) پروتئین‌های فلاژلین حساس به حرارت (Heat-labile Flagellin Proteins) می‌باشند. شناسایی این آنتی‌ژن‌های گوناگون جهت تحقیقات اپیدمیولوژیک دارای اهمیت بالینی ویژه‌ای است. برخی گونه‌های بیماریزا باکتری‌ها مرتبط با



شکل ۲-۲۲. ساختار آنتی ژنی دیوارهٔ سلولی انتروباکتریاسیه.

سروتایپ‌های خاص O و H هستند (مانند اشریشیاکلی O157:H7 مرتبط با کولیت خونریزی دهنده است).

بیشتر انتروباکتریاسیه‌ها به استثنای ایزوله‌های شایع *کلبسیلا* (*Klebsiella*)، *شیگلا* (*Shigella*) و یرسینیا (*Yersinia*)، متحرک هستند. سویه‌های متحرک با فلاژله پری تریش (Peritrichous Flagella) احاطه شده‌اند. بسیاری از انتروباکتریاسیه همچنین دارای فیمبریه (Fimbriae) (پیلی (Pili) نیز نامیده می‌شود) هستند، که به دو کلاس عمومی تقسیم بندی می‌شود: فیمبریه معمولی (Common Fimbriae) با واسطه کروموزوم، و پیلی جنسی (Sex Pili) که روی پلاسمید کد می‌شود. فیمبریه معمولی جهت توانایی باکتری در اتصال شدن به رسپتورهای (Receptors) اختصاصی سلول میزبان مهم می‌باشند در حالی که پیلی کونژوگیتیو یا جنسی (Sex or Conjugative Pili) انتقال ژنتیکی بین باکتری‌ها را تسهیل می‌نماید.

بیماریزایی و ایمنی

فاکتورهای بیماریزایی متعددی در اعضاء خانواده انتروباکتریاسیه شناسایی شده‌اند. بعضی از آن‌ها در میان تمامی جنس‌ها مشترک می‌باشند (کادر ۲-۲۲) و بعضی فقط در سویه‌های بیماریزای مشخصی یافت می‌شوند.

اندوتوکسین

اندوتوکسین (Endotoxin) یک فاکتور بیماریزایی است که در میان باکتری‌های گرم منفی هوازی و بعضی باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی مشترک است. فعالیت این توکسین به جزء لیپید A (Lipid A) از LPS که در هنگام لیز باکتری آزاد می‌شود، بستگی دارد. بسیاری از تظاهرات

کادر ۲-۲۲. فاکتورهای ویرولانس مرتبط با انتروباکتریاسیه

- اندوتوکسین
- کپسول
- تغییر فازی آنتی ژن
- سیستم ترشحی تیپ ۳
- مهار فاکتورهای رشد
- مقاومت در برابر کشندگی سرمی
- مقاومت ضد میکروبی

سیستمیک عفونت‌های باکتریایی گرم منفی به وسیله اندوتوکسین آغاز می‌گردند که شامل فعال شدن کمپلمان، آزاد شدن سایتوکین‌ها، لوکوسیتوز، ترمبوسیتوپنی، انعقاد داخل عروقی منتشر، تب، کاهش گردش خون محیطی، شوک و مرگ می‌باشند.

کپسول

انتروباکتریاسه‌های دارای کپسول به وسیله آنتی ژن‌های کپسولی هیدروفیلیک (Hydrophilic Capsular Antigens) که سطح هیدروفوبیک سلول فاگوسیت کننده را دفع می‌نمایند، از فاگوسیتوز محافظت می‌گردند. این آنتی ژن‌ها در عمل اتصال آنتی بادی‌ها به باکتری تداخل ایجاد می‌نمایند. آن‌ها همچنین ایمنی زاهای ضعیفی بوده و یا فعال کننده های ضعیف کمپلمان می‌باشند. در هر حال اگر آنتی بادی‌های ضد کپسولی اختصاصی در بدن بیمار تولید شوند نقش محافظتی کپسول کاهش می‌یابد.

تغییرات فاز آنتی ژنی

بیان آنتی‌ژن‌های O سوماتیک، آنتی ژن‌های K کپسولی و H فلاژله‌ای تحت کنترل ژنتیکی ارگانیسم می‌باشد. هر یک از این آنتی ژن‌ها می‌توانند متناوبا بیان شوند یا بیان نشوند (تغییر فاز [Phase Variation])، این رویکرد باکتری‌ها را از مرگ سلولی با واسطه آنتی بادی محافظت می‌نماید.

سیستم‌های ترشحی تیپ III

باکتری‌های مختلفی (نظیر *یرسینیا*، *سالمونلا*، *شیگلا*، *اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک*، *پسودوموناس* و *کلامیدیا*) دارای یک سیستم موثر مشترک برای تحویل فاکتورهای بیماریزایی خود به درون سلول‌های یوکاریوتی هدف می‌باشند. تصور می‌شود سیستم ترشحی تیپ III (Type III Secretion System) به عنوان یک سرنگ مولکولی، تقریبا از ۲۰ پروتئین تشکیل شده است که انتقال فاکتورهای بیماریزایی باکتری را به داخل سلول‌های میزبان تسهیل می‌کند. اگرچه فاکتورهای بیماریزایی و تاثیرات آن‌ها در بین باسیل‌های گرم منفی مختلف، متفاوت است، ولی مکانیسم عمومی که به وسیله آن

فاکتورهای بیماریزایی معرفی می‌شوند، یکسان است. در غیاب سیستم ترشحی نوع III، بیماریزایی باکتری‌ها کاهش می‌یابد.

مهار فاکتورهای رشد

مواد غذایی برای ارگانیسم‌ها در محیط‌های کشت غنی شده فراهم می‌شوند، اما باکتری‌ها در هنگام رشد در بدن موجود زنده، باید جمع‌آوری کننده‌های مواد غذایی باشند. آهن یک فاکتور رشد مهم و مورد نیاز برای باکتری‌ها است، اما در **پروتئین‌های هم** (نظیر هموگلوبین و میوگلوبین) و یا **پروتئین‌های شلاته کننده آهن** (نظیر ترانسفرین و لاکتوفرین) بصورت متصل وجود دارد. باکتری‌ها با تولید **سیدروفورهای** (Siderophores) رقابتی خود یا ترکیبات شلاته کننده آهن (نظیر **انتروباکتین** (Enterobactin) و **آئروباکتین** (Aerobactin)) اتصال را خنثی می‌کنند. آهن می‌تواند همچنین به وسیله همولیزین‌های تولیدی توسط باکتری‌ها از سلول‌های میزبان آزاد گردد.

مقاومت در برابر خاصیت کشندگی سرم

در حالیکه بسیاری از باکتری‌ها به سرعت از خون پاک می‌شوند، ارگانیسم‌های بیماریزا که قابلیت ایجاد عفونت سیستمیک را دارند، اغلب به کشندگی سرم مقاومند. کپسول باکتریایی می‌تواند ارگانیسم را از خاصیت کشندگی سرم محافظت کند، دیگر فاکتورها از اتصال اجزاء کمپلمان به باکتری‌ها و در نتیجه پاکسازی به واسطه کمپلمان جلوگیری می‌نمایند.

مقاومت در برابر عوامل ضد میکروبی

همان طوری که آنتی بیوتیک‌های جدید به سرعت مطرح می‌شوند، ارگانیسم‌ها نیز می‌توانند مقاومت به آن‌ها را در خود توسعه دهند. این مقاومت می‌تواند روی پلاسمیدهای قابل انتقال کد شود و بین گونه‌ها، جنس‌ها و حتی خانواده‌های باکتری‌ها مبادله گردد. در سال‌های اخیر کسب ژن‌های مقاوت سبب بوجود آمدن برخی انتروباکتریاسیه های مقاوم (بویژه کلبسیلا) به همه کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی شده است.

اشریشیاکلی

اشریشیاکلی مهمترین و شایع‌ترین عضو جنس *اشریشیا* می‌باشد. این ارگانیسم با بسیاری از بیماری‌های شامل گاستروانتریت و عفونت‌های خارج روده‌ای از قبیل عفونت‌های مجرای ادراری (UTIs)، مننژیت، و سپسیس مرتبط می‌باشد. تعدادی از سویه‌های قادر به ایجاد بیماری هستند و برخی از سروتیپ‌ها با بیماریزایی شدیدتر (نظیر *اشریشیاکلی* O157 که شایع ترین عامل کولیت هموراژیک و سندروم اورمی همولیتیک می‌باشد [HUS]) همراه می‌باشند.

بیماریزایی و ایمنی

اشریشیاکلی دارای طیف وسیعی از فاکتورهای بیماریزایی می‌باشد (جدول ۲-۲۲). علاوه بر فاکتورهای مشترکی که در تمام اعضاء خانواده انتروباکتریاسیه وجود دارد، سویه‌های اشریشیاکلی دارای فاکتورهای ویرولانس اختصاصی هستند که می‌توان آنها را در دو دسته یعنی ادهسین‌ها و اگزوتوکسین‌ها قرار داد. عملکرد این فاکتورها با جزئیات بیشتر در فصل‌های آینده شرح داده می‌شود.

اپیدمیولوژی

تعداد باکتری‌های گونه *اشریشیاکلی* در مجرای گوارشی (GI) بسیار زیاد است. گرچه این ارگانیسم‌ها زمانی که روده‌ها سوراخ شده و باکتری‌ها وارد حفره صفاقی شوند، می‌توانند به صورت فرصت طلب بیماریزا باشند، امّا *اشریشیاکلی* اغلب عامل بیماری گاستروانتریت و خارج روده‌ای می‌باشد به این علت که آن‌ها فاکتورهای ویرولانس را توسط پلاسمیدها، و دی‌اُکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) باکتریوفاژها به دست می‌آورند. قابلیت *اشریشیاکلی* به عنوان یک عامل بیماریزا به این علت است که: (۱) شایع‌ترین باسیل گرم منفی است که از بیماران دارای سپسیس جدا شده است (شکل ۳-۲۲)، (۲) اشریشیاکلی مسئول ایجاد بیشتر از ۸۰ درصد عفونت‌های مجرای ادراری (UTIs) اکتسابی از جامعه است و نیز مسئول بیشتر عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان می‌باشد، و (۳) اشریشیاکلی عامل غالب ایجاد کننده گاستروانتریت می‌باشد. بیشتر عفونت‌ها (به استثناء

جدول ۲-۲۲. فاکتورهای ویرولانس اختصاصی مرتبط با اشریشیاکلی

باکتری‌ها	ادهسین‌ها	اگزوتوکسین‌ها
ETEC	آنتی ژن‌های فاکتور کلونیزاسیون (CFA/I، CFA/II، CFA/III)	توکسین حساس به حرارت (Heat-labile Toxin (LT-1))، توکسین مقاوم به حرارت (Heat-stable Toxin [STa])
EPEC	پیلی تشکیل دهنده دسته (BFP)، (Bundle-forming Pili (Bfp))، اینتیمین (Intimin)	
EAEC	فیمبریه اتصالی تجمع کننده (Aggregative Adherence Fimbriae [AAF/I, AAF/II, AAF/III])	توکسین مقاوم به حرارت انترواگرگیتیو (Enteroaggergative Heat-stable Toxin)، توکسین کد شونده توسط پلاسمید (Plasmid Encoded Toxin)
STEC	پیلی تشکیل دهنده دسته (BFP)، اینتیمین (Intimin)	توکسین‌های شیگا (Shiga toxins [Stx-1, Stx-2])
EIEC	آنتی ژن پلاسمیدی مهاجم (Invasive plasmid antigen)	همولیزین (Hemolysin [HlyA])
یوروپاتوژن‌ها	پیلی P (P Pili)، فیمبریه Dr (Dr Fimbriae)	

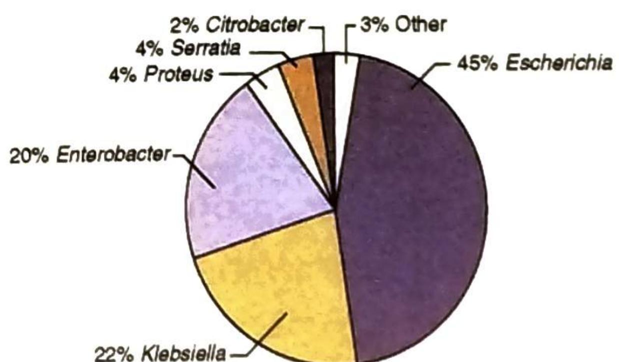
BFP، پیلی تشکیل دهنده دسته؛ EAEC، ایکلای انترواگرگیتو؛ EHEC، ایکلای انتروهموراژیک؛ EIEC، ایکلای انتروانویسیو؛ EPEC، ایکلای انتروپاتوژنیک؛ ETEC، ایکلای انتروتوکسوژنیک. STEC، ایکلای تولیدکننده توکسین شیگا

مننژیت نوزادان (Neonatal Meningitis) و گاستروانتریت (Gastroenteritis)) بـه صـورت درون زا (Endogenous) می‌باشند. به این معنی که *اشریشیاکلی* که به عنوان بخشی از فلور طبیعی میکروبی بدن بیمار است، در هنگام کاهش ایمنی بدن (برای مثال، از طریق تروما یا سرکوب ایمنی) قادر به ایجاد عفونت می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

گاستروانتریت

سـویه‌هایی از *اشریشیاکلی* که سـبب گاستروانتریت می‌شـوند به پنج گروه اصلی تقسیم بندی می‌شوند در این فصـل روی پنج مـورد از این گروه‌ها تمرکز خواهد شـد: *اشریشیاکلی* انتروتوکسیژنیک، انتروپاتوژنیک، انترواگرگیتیو،



شکل ۳-۲۲. میزان شیوع انتروباکتریاسیه مرتبط با باکتریمی.

تولیدکننده توکسین شـیگا و انتروانوسیو (EIEC) (جدول ۳-۲۲). سه گروه اول عمدتاً سبب اسهال ترشحی می‌گردند و روده باریـک (Small Intestine) را درگیر می‌کنند و دو گروه بعدی عمدتاً روده بزرگ (Large Intestine) را درگیر می‌کنند.

اشریشیاکلی انتروتوکسیژنیک

اشریشـیاکلی انتروتوکسـیژنیک ([ETES] (Enterotoxigenic *E. coli*) یکـی از شـایع‌ترین عوامـل ایجادکننـده بیماری اسـهال باکتریایی در کشـورهای در حال توسـعه می‌باشد (تخمین زده می‌شود که سالانه ۸۴۰ میلیون مورد بیماری رخ می‌دهد) و تخمین زده می‌شود که ۳۰ درصد مسـافرانی که به این کشورها مسافرت می‌کنند دارای بیماری اسهالی هسـتند. از آنجایی که میزان تلقیح موردنیاز برای ایجاد بیماری بالا اسـت عفونت‌ها عمدتاً از طریق مصرف غذا یا آب آلوده به مدفوع کسـب می‌شوند. انتقال بیماری از فردی به فردی دیگر رخ نمی‌دهد. اسـهال ترشـحی (Secretory Diarrhea) ایجاد شـونده به وسیله ETEC بعـد از دوره کمون ۱ تا ۲ روزه پیشـرفت می‌کند و به طور متوسـط ۳ تا ۵ روز باقی می‌ماند. علائم (اسهال آبکی، دردهای شـکمی و به میزان کمتر تهوع و استفراغ) در این بیماران شـبیه اسهال ناشی از ویبریو کلرا بوده ولی

جدول ۳-۲۲. گاستروانتریت ناشی از اشریشیاکلی

ارگانیسم	مکان عمل	بیماری	پاتوژنز	تشخیص
انتروتوکسیژنیک اشریشیاکلی (ETEC)	روده کوچک	اسهال مسافران، اسهال نوزادان در کشورهای در حال توسعه، اسهال آبکی، استفراغ، درد شکمی، تهوع، تب با درجه پایین	انتروتوکسین‌های مقاوم به حرارت / یا حساس به حرارت وابسته به پلاسمید که افزایش ترشح مایعات و الکترولیت‌ها را تحریک می‌کنند.	اغلب طغیان‌ها در ایالات متحده توسط سویه‌های تولیدکننده ST ایجاد می‌شود؛ دو آزمایش ایمنواسی تجاری جهت تشخیص ST در کشت‌های براث موجود می‌باشد؛ پروب‌های مولکول‌های برای ST و LT باکتریهای کشت داده شده در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی در دسترس است؛ آزمون‌های PCR برای نمونه‌های کلینیکی استفاده می‌شود.
انتروپاتوژنیک اشریشیاکلی (EPEC)	روده کوچک	اسهال نوزادان در کشورهای عقب مانده، اسهال آبکی، استفراغ، مدفوع غیر خونی اعتقاد بر این است که در ایالات متحده آمریکا نادر است	هیستوپاتولوژی A/E واسطه به پلاسمید همراه با تخریب ساختار میکروویلی‌ها که منجر به سوء جذب و اسهال می‌شود.	اتصال مشخص به سلولهای HEp-2 یا Hela؛ پروب‌ها و آزمون‌های تکثیری برای پیلی تشکیل دهنده دسته کد شده توسط پلاسمید و اهداف ژنی در جزیره بیماریزایی لوکوس تخریب‌کننده انتروسیت توسعه یافته‌اند.
انترواگرگیتیو اشریشیاکلی (EAEC)	روده کوچک	اسهال نوزادان در کشورهای عقب مانده، اسهال مسافران، اسهال آبکی پایدار همراه با استفراغ، دهیدراتاسیون و تب با درجه پایین	چسبندگی تجمع یابنده وابسته به پلاسمید باسیل‌ها (آجرهای انباشته روی هم) همراه با کوتاه شدن میکروویلی‌ها، انفیلتراسیون تک هسته ای‌ها، خونریزی و کاهش جذب مایعات	اتصال مشخص به سلولهای HEp-2. پروب DNA و آزمون‌های تکثیری برای پلاسمید محافظت شده توسعه یافته‌اند.
اشریشاکلی تولید کننده توکسین شیگا (STEC)	روده بزرگ	اسهال آبکی اولیه که متعاقبا با اسهال شدید خونی، (کولیت هموراژیک) با کرامپ‌های شدید شکمی، تب مختصر یا بدون تب، ممکن است به سمت سندروم اورمی همولیتیک (HUS) پیشرفت نماید.	STEC از EPEC منشأ گرفته است، ضایعات A/E همراه با تخریب میکروویلی‌های روده ایجاد شده و در نتیجه جذب کاهش می‌یابد. پاتولوژی توسط توکسین‌های سایتوتوکسیک شیگا (Stx1 و Stx2) ایجاد می‌شود که سنتز پروتئین را تخریب می‌کند.	غربالگری O157:H7 توسط سوربیتول مک کانکی آگار؛ توسط سروتایپینگ تائید می‌شود؛ ایمنواسی‌ها (الایزا، لاتکس آگلوتیناسیون) برای تشخیص توکسین های Stx در نمونه‌های مدفوعی و باکتریهای کشت یافته وجود دارند؛ پروب‌های DNA و آزمون‌های تکثیری برای ژن‌های Stx توسعه یافته اند.
انترواینویسیو اشریشیاکلی (EIEC)	روده بزرگ	بیماری در کشورهای در حال توسعه، تب، کرامپ، اسهال آبکی، ممکن است به سمت دیسانتری با مدفوع خونی اندک پیشرفت نماید.	تهاجم وابسته به پلاسمید و تخریب سلول‌های اپی تلیال آستر کولون	تست سرنی (Sereny Test) (کراتوکونژنکتیویت خوکچه هندی)؛ آزمایش پلاک در سلول‌های Hela؛ پروبها و آزمون‌های تکثیر برای ژن‌های تنظیم کننده تهاجم (نمی‌تواند EIEC را از شیگلا افتراق دهد).

A/E، اتصالی/ تخریبی؛ **DNA**، اسید داکسی ریبونوکلئیک؛ **ELISA**، آزمایش ایمونوسوربنت متصل شده به آنزیم؛ **LT**، توکسین حساس؛ **PCR**، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز؛ **ST**، مقاوم به حرارت.

معمولاً ملایم‌تر از آن می‌باشد. اگرچه میزان مرگ و میر در افراد دارای سوء تغذیه و در کسانی که دارای بیماری‌های زمینه‌ای هستند به ویژه بچه‌ها و افراد مسن بالا است.

بیماری نیاز به اتصال باکتریایی به اپی‌تلیوم روده کوچک به وسیله پروتئین‌های سطح باکتریایی (فاکتورهای کلونیزاسیون [CFs]) و تولید انتروتوکسین‌های مقاوم به حرارت و حساس به حرارت دارد. ژن‌های فاکتورهای کلونیزاسیون و انتروتوکسین‌ها روی پلاسمید قابل انتقال (Transmissible Plasmid) کد شده‌اند. فاکتورهای کلونیزاسیون به خانواده‌هایی تقسیم‌بندی می‌شوند. (CFA/I، CFA/II، CFA/IV شایع‌ترین آنها هستند) و علاوه بر این با استفاده از خصوصیات آنتی‌ژنی (آنتی‌ژن‌های سطح کلای ([Coli Surface Antigens (CSs)]) آنها نیز تقسیم‌بندی می‌گردند. بیش از ۲۰ فاکتور کلونیزاسیون CS شناخته شده‌اند و اختصاصیت میزبان به وسیله تمایل آنها به گیرنده‌های روی سلول‌های میزبان تعیین می‌شود.

ETEC دو دسته از انتروتوکسین‌ها را تولید می‌کند: **توکسین‌های حساس به حرارت (Heat-labile Toxins [LT-I ، LT-II])** و **توکسین‌های مقاوم به حرارت (Heat-stable Toxins [STa ، STa])**. توکسین مقاوم به حرارتSTa اما نه STb، نیز با بیماری انسان در ارتباط می‌باشد و در ۷۵ تا ۸۰ درصد سویه‌های ETEC به تنهایی یا همراه با LT یافت می‌شود و به طور شایع‌تری مسئول بیماری شدید در مقایسه با سویه‌های ETEC که دارای LT به تنهایی هستند، می‌باشد. STa یک پپتید منومر کوچک (Small Monomeric Peptide) است که به رسپتور درون غشایی گوانیلات سیکلاز C (C) Guanylate Cyclase روی اپی‌تلیوم روده‌ای متصل شده و منجر به **افزایش گوانوزین مونوفسفات حلقوی (Cyclic Guanosine Monophosphate [cGMP])** و به دنبال آن ترشح بیش از حد مایعات و بنابراین مهار جذب مایع می‌شود. از توکسین‌های حساس به حرارت، LT-I به طور شایع‌تری مرتبط به بیماری انسان است. LT-I از نظر ساختاری و عملکردی شبیه توکسین کلرا (Cholera Toxin) [۸۰ درصد هومولوژی] می‌باشد. این توکسین از یک زیر واحد A و پنج زیر واحد B یکسان تشکیل شده است. زیر واحدهای B به همان گیرنده توکسین کلرا (گانگلیوزیدهای GM1 [GM1 gangliosides]) و همچنین دیگر گلیکوپروتئین‌های سطحی روی سلول‌های اپیتلیال روده کوچک متصل می‌شوند. پس از اندوسیتوز، زیر واحد A از LT–I از عرض غشاء واکوئل عبور می‌کند و با پروتئین غشایی (Gs) که تنظیم کننده آدنیل سیکلاز است، تداخل می‌کند. اثر اصلی این تداخل **افزایش سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی (Cyclic Adenosine Monophosphate [cAMP])** و در نتیجه آن افزایش ترشح یون کلر و کاهش جذب یون‌های کلر و سدیم می‌باشد. این تغییرات به صورت یک اسهال آبکی تظاهر می‌یابد. تماس با توکسین همچنین ترشح پروستاگلاندین و تولید سایتوکین‌های التهابی را تحریک می‌کند که در نتیجه مایعات بیشتری از دست می‌رود.

اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک. دو گروه اشریشیاکلی (اشریشیاکلی انتروپاتوژنیک [EPEC] و برخی سویه‌های اشریشیاکلی تولید کننده توکسین شیگا [STEC]) مسئول بیماری روده‌ای دارای دسته‌ای از ژن‌های بیماریزایی هستند که روی جزایر بیماریزایی کروموزومی تحت عنوان **لوکوس تخریب‌کننده انتروسیت (Locus of Enterocyte Effacement [LEE])** قرار گرفته‌اند. باکتری‌های موجود در گروه EPEC هتروجنوس اولین سویه‌های اشریشیاکلی مرتبط با طغیان‌های بیماری اسهالی گزارش شده در سال‌های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ بودند. آنها در ابتدا به وسیله سروتایپ‌های خاص مسئول هر بیماری شناسایی شدند اما هم‌اکنون به وسیله (۱) وجود LEE و (۲) عدم وجود توکسین شیگا شناسایی می‌گردند. علاوه بر این EPEC بر اساس داشتن یا نداشتن **پلاسمید فاکتور اتصالی اشریشیاکلی (E.coli Adherence Factor [eaf] Plasmid)** به سویه‌های تیپیک (Typical) و غیرتیپیک (Atypical) تقسیم‌بندی می‌شوند. بیماری اسپورادیک و طغیان‌ها در کشورهای توسعه‌یافته نسبتاً غیرشایع هستند و هم اکنون تنها به طور اسپورادیک در کشورهای فقیر گزارش شده‌اند و بیماری عمدتا در نوزادان رخ داده و معمولاً توسط سویه‌های آتیپیک ایجاد می‌شود. بیماری از طریق تماس مدفوعی – دهانی با سطوح یا محصولات غذایی آلوده انتقال می‌یابد. انسان‌ها تنها منبع سویه‌های تیپیک هستند در حالیکه هم انسان‌ها و هم میزبان‌های حیوانی مخازن سویه‌های آتیپیک هستند.

بیماری با اتصال باکتری به سلول‌های اپیتلیال روده

کوچک و به دنبال آن تخریب میکروویلی‌ها) هیستوپاتولوژی اتصال/ تخریبی [A/E] (Attachment/Effacement Histopathology) آغاز می‌گردد. تجمع آغازین EPEC تیپیک که منجر به تشکیل میکروکلونی‌هایی روی سطح سلول اپی تلیال می‌شود به واسطه پیلی تشکیل دهنده دسته (Bundle Forming Pilli [BFP]) کد شونده توسط پلاسمید انجام می‌گردد. این پلاسمید در EPEC آتیپیک (Atypical EPEC) وجود ندارد. مراحل بعدی اتصال به وسیله ژن‌های کد شونده روی لوکوس جزیره بیماریزایی LEE (LEE Pathogenicity Island) تنظیم می‌شود. این جزیره که متشکل از بیش از ۴۰ ژن می‌باشد مسئول اتصال و تخریب سطح سلول میزبان است. به دنبال اتصال سست به واسطه BFP، ترشح فعال پروتئین‌ها به درون سلول‌های اپیتلیال میزبان به وسیله سیستم ترشحی تیپ III باکتریایی صورت می‌پذیرد. یک پروتئین به نام گیرنده اینتیمین انتقال یافته (Translocated intimin receptor [Tir]) در غشاء سلول‌های اپیتلیال وارد می‌گردد و به عنوان یک گیرنده برای یک ادهسین باکتریایی غشاء خارجی به نام اینتیمین (Intimin) عمل می‌کند. نتایج حاصله از اتصال اینتیمین به Tir، پلی مریزه شدن اکتین (Polymerization of Actin) و تجمع عناصر اسکلت سلولی زیر باکتری اتصال یافته، از دست رفتن یکپارچگی سطح سلول و در نتیجه مرگ سلول می‌باشد.

بیماری عمدتاً در بچه‌های دارای سن کمتر از ۲ سال رخ می‌دهد و به وسیله اسهال آبکی که ممکن است شدید و طولانی مدت باشد شناسایی می‌شود و اغلب همراه با تب و استفراغ است. شروع بیماری ممکن است سریع و در طی چند ساعت پس از مصرف EPEC باشد، اگرچه اغلب عفونت‌ها پس از چند روز برطرف می‌شوند اما اسهال پایدار که نیاز به بستری شدن داشته باشد ممکن است اتفاق بیافتد.

اشریشیاکلی انترواگرگیتیو

اشریشیاکلی انترواگرگیتیو (Enteroaggregative E.coli [EAEC]) مجموعه‌ای هتروجنوس از سویه‌ها هستند که به وسیله آگلوتیناسیون خودبخودی آنها در آرایشی شبیه به آجرهای روی هم چیده شده (Stacked–brick Arrangement) روی اپی‌تلیوم روده کوچک و برخی موارد کولون شناسایی می‌شوند. شیوع بیماری ناشی از EACE نامشخص است زیرا مارکر ملکولی منفردی برای این باکتری‌ها کشف نشده است. ژن‌های کدکننده ادهسین‌ها، توکسین‌ها شامل توکسین شیگا و سایر پروتئین‌های بیماریزایی در بین EAEC بسیار متغیر هستند. از اینرو آنالیز مفهومی طغیان‌ها هم در کشورهای توسعه‌یافته و هم در کشورهای در حال توسعه نشان داده که این باکتری‌ها شایع هستند. همچنین شیوع گاستروانتریت ناشی از EAEC در ایالات متحده آمریکا، اروپا و ژاپن گزارش شده است و احتمالاً یک عامل مهم ایجاد کننده اسهال دوره بچگی در کشورهای توسعه یافته است. اینها یکی از معدود باکتری‌های مرتبط با اسهال مزمن (Chronic Diarrhea) و تأخیر سایتوکین تحریک می‌شود که نتیجه آن فُراخوانی نوتروفیل و پیشرفت به سمت اسهال التهابی است. بیماری به وسیله اسهال ترشحی آبکی و اغلب همراه با سلول‌های التهابی و به وسیله تب، تهوع، استفراغ و درد شکمی مشخص می‌شود. این فرایند می‌تواند حاد باشد یا به سمت اسهال پایدار به ویژه در بچه‌ها و بیماران عفونی شده با HIV پیشروی کند.

اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین شیگا

نامگذاری این گره اشریشیاکلی گیج کننده است و نام‌های اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین شیگا (Shiga Toxin-Producing E.coli [STEC])، *اشریشیاکلی* تولیدکننده وروتوکسین (Verotoxin-producing *E.coli* [VTEC]) و اشریشیاکلی خونریزی‌دهنده روده (Entetohemorrhagic *E.coli* [EHEC]) به آنها نسبت داده می‌شود. به منظور تفهیم نسبی VTEC یک نام قدیمی محسوب می‌گردد و EHEC به عنوان زیرمجموعه STEC در نظر گرفته می‌شود. همه اعضاء این گروه به وسیله داشتن شیگاتوکسین یک (Stx1) یا شیگاتوکسین دو (Stx2) شناسایی می‌شوند. برخی، اما نه همه، سویه‌های EHEC در واقع LEE مثبت (LEE Positive) بوده و تشکیل سایتوپاتولوژی A/E همانند سویه‌های EPEC را می‌دهند. علاوه بر این طبقه‌بندی ETEC پیچیده است زیرا شایع‌ترین سروتایپ مرتبط با بیماری انسان O157:H7 است و تلاش‌های اولیه برای تشخیص بیماری بر این

مورد بالینی ۱-۲۲. شیوع چندمنطقه ای عفونت‌های ناشی از اشریشیاکلی تولیدکننده شیگاتوکسین

در سال ۲۰۰۶، اشریشیاکلی O157 مسئول یک شیوع گاستروانتریت چندمنطقه‌ای بزرگ بود. این شیوع با آلودگی اسفناج مرتبط بود به طوری که کلاً ۱۷۳ مورد بیماری در ۲۵ منطقه در طی یک دوره ۱۸ روزه گزارش گردید. این شیوع منجر به بستری شدن بیش از ۵۰ درصد بیماران با بیماری تایید شده، میزان ۱۶ درصد سندرم اورمی همولیتیک و یک مورد مرگ گردید. علی رغم توزیع گسترده اسفناج آلوده، گزارش شیوع و شناسایی سریع اینکه اسفناج مسئول آلودگی می‌باشد سریعاً منجر به جمع‌آوری اسفناج از مغازه‌های بقالی و خاتمه پیدا نمودن این شیوع گردید. این شیوع شرح می‌دهد که چگونه آلودگی محصولات غذایی حتی با تعداد اندکی از ارگانیسم‌ها می‌تواند منجر به گسترش شیوع ارگانیسم بیماریزا خاص نظیر سویه‌های EHEC گردد.

اساس بودند که اگر پاتوژن مورد ظن این سروتایپ بود تعیین شود. هم‌اکنون مشخص شده که اگرچه O157:H7 شایع‌ترین سروتایپ مرتبط با بیماری شدید انسان است اما کمتر از ۵۰ درصد سروتایپ‌های مسئول بیماری را به خود اختصاص می‌دهد. علاوه بر این سروتایپ‌های شایع با توجه به ناحیه جغرافیایی بسیار متغیر خواهند بود. از اینرو تشخیص بیماری STEC هم‌اکنون بر پایه شناسایی توکسین‌های شیگا می‌باشد تا اینکه بخواهد بر پایه سرتایپینگ ایزوله‌های موردظن باشد (مورد بالینی ۱-۲۲).

برنامه‌های ملی مختلفی در ایالات متحده آمریکا، کانادا، اروپا و استرالیا برای بیماری‌های منتقل شونده از طریق غذا پایه‌ریزی شده‌اند و گسترش شیوع بیماری STEC را در این کشورها و همچنین در کشورهای دیگری که در آنجا طغیان‌ها ثبت شده‌اند را به صورت مستند ارائه کرده‌اند. تخمین زده می‌شود که این باکتری‌ها سالانه سبب ۷۳۰۰۰ عفونت و ۶۰ مورد مرگ در ایالات متحده آمریکا می‌گردند. بیماری ناشی از EHEC بیشتر در ماه‌های گرم سال شایع بوده و بالاترین میزان شیوع آن در بچه‌های کمتر از ۵ سال است. در بیشتر موارد بیماری، افراد مبتلا از گوشت خام گاو یا تولیدات گوشتی دیگر، آب، شیر غیر پاستوریزه، آب میوه‌ها (مثلا شراب، تهیه شده از سیب آلوده به مدفوع گوساله)، سبزیجات خام از قبیل اسفناج، و میوه‌ها استفاده کرده‌اند. مصرف کمتر از ۱۰۰ باکتری می‌تواند بیماری ایجاد نماید و گسترش فرد به فرد رخ می‌دهد.

بیماری ایجاد شونده به وسیله STEC از اسهال خفیف ساده تا کولیت هموراژیک (Hemorrhagic Colitis) با درد شدید شکمی و اسهال خونی متغیر است. به صورت اولیه اسهال با درد شکمی پس از دوره کمون ۳ تا ۴ روزه در بیماران گسترش می‌یابد. استفراغ تقریبا در نیمی از بیماران دیده می‌شود اما یک تب بالا معمولا وجود ندارد. در طی ۲ روز پس از شروع بیماری در ۳۰ تا ۶۵ درصد بیماران به طرف اسهال خونی با درد شکمی شدید پیش می‌روند. بهبودی کامل علائم به طور تیپیک پس از ۴ تا ۱۰ روز در بیشتر بیماران درمان نشده رخ می‌دهد. سندروم اورمی همولیتیک (Hemolytic Uremic Syndrome [HUS]) یک اختلال است که به وسیله نقص کلیوی حاد (Acute Renal Failure)، ترومبوسایتوپنی (Thrombocytopenia) و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (Microangiopathic Hemolytic Anemia) مشخص می‌گردد و یک عارضه در ۵ تا ۱۰ درصد بچه‌های آلوده شده کمتر از ۱۰ سال است. در بیشتر بیماران درمان نشده بهبودی علائم در بیماری غیرپیچیده پس از ۴ تا ۱۰ روز رخ می‌دهد با این وجود مرگ می‌تواند در ۳ تا ۵ درصد بیماران مبتلا به HUS اتفاق بیافتد و نیز عوارض شدید (نظیر اختلالات کلیوی، افزایش فشار خون، تظاهرات سیستم عصبی مرکزی (CNS)) می‌تواند در بیشتر از ۳۰ درصد بیماران HUS رخ دهد.

Stx-1 اساسا شبیه توکسین شیگا تولید شونده توسط *شیگلا دیسانتری* می‌باشد (بنابراین نام آن از اینجا منشاء گرفته است.)، Stx-2 دارای ۶۰ درصد هومولوژی می‌باشد. هر دو توکسین به وسیله باکتریوفاژهای لیزوژنیک (Lysogenic Bacteriophages) کسب می‌گردند. هر دو دارای یک زیر واحد A و ۵ زیر واحد B هستند. زیر واحد B به گلیکولیپید خاصی روی سلول میزبان (گلوبوتری آسیل سرامید (Globotriaosylceramide)، یا Gb3) متصل می‌گردد. غلظت بالایی از گیرنده‌های Gb_3 در پرزهای روده‌ای و سلول‌های اندوتلیال کلیوی یافت می‌شود. پس از اینکه زیر واحد A وارد شد، به دو مولکول شکسته می‌شود و قطعه A_1 به قسمت 28S اسید ریبونوکلئیک ریبوزومی (rRNA) متصل گشته و سبب توقف سنتز پروتئین می‌گردد. سویه‌های EHEC که دارای هر دو توکسین‌های شیگا و فعالیت

چسبندگی و محو کنندگی هستند بیماریزاتر از سویه‌هایی می‌باشند که فقط یک توکسین شیگا را تولید می‌نمایند.

HUS ترجیحا با تولید توکسین Stx-2 مرتبط می‌باشد و نشان داده شده است که تخریب کننده سلول‌های اندوتلیال گلومرولی می‌باشد. آسیب به سلول‌های اندوتلیال منجر به فعال شدن پلاکت‌ها و رسوب ترومبین می‌گردد که در نتیجه آن فیلتراسیون گلومرولی کاهش می‌یابد و نقص کلیوی حاد رخ می‌دهد. توکسین‌های شیگا همچنین بیان سایتوکین‌های التهابی (فاکتور نکروز دهنده توموری گاما ([TNF-γ]) و اینترلوکین ۶ ([IL-6]) را تحریک می‌نمایند که بیان زیرواحد B گیرنده Gb_3 را افزایش می‌دهند.

اشریشیاکلی انترواینویسیو

سویه‌های اشریشیاکلی انترواینویسیو (Enteroinvasive E. coli [EIEC]) هم در کشورهای توسعه یافته و هم در کشورهای در حال توسعه نادر می‌باشند. سویه‌های بیماریزا اصولا با سروتیپ‌های O اندکی شامل: O124، O143، و O164 مرتبط می‌باشند. سویه‌ها از نظر خصوصیات پاتوژنیک و فنوتیپیک بسیار به شیگلا نزدیک می‌باشند. باکتری‌ها توانایی حمله و تخریب سلول‌های اپیتلیوم کولون و ایجاد بیماری که بصورت اولیه به شکل اسهال آبکی بروز می‌نماید را دارند. تعداد اندکی از بیماران به سمت فرم دیسانتری بیماری متشکل از تب، دردهای شکمی، خون و لکوسیت‌ها در نمونه‌های مدفوعی، پیشرفت می‌کنند.

یک سری از ژن‌های موجود بر روی یک پلاسمید (ژن‌های pInv [pInv Genes])، تهاجم باکتریایی به سلول‌های اپیتلیال کولون را واسطه گری می‌نمایند. باکتری سپس واکوئل‌های فاگوسیتی را لیز نموده و در داخل سیتوپلاسم سلول تکثیر می‌یابد. جابجایی در داخل سیتوپلاسم سلول میزبان و همچنین سلول‌های اپیتلیال مجاور به وسیله تشکیل دم‌های اکتین (Actin Tails) (شبیه آنچه در *لیستریا* مشاهده می‌شود) تنظیم می‌گیرد. این روند تخریب سلول‌های اپی تلیال و ارتشاح سلول‌های التهابی می‌تواند به سمت زخم کولون پیشرفت نماید.

عفونت‌های خارج روده ای

عفونت مجرای ادراری

اغلب باسیل‌های گرم منفی ایجاد کننده UTIs که از کولون منشاء می‌گیرند، مجرای ادراری را آلوده کرده و به سمت مثانه بالا می‌روند و ممکن است به کلیه‌ها و پروستات نیز مهاجرت نمایند. اگرچه بیشتر سویه‌های اشریشیاکلی قادر به ایجاد عفونت دستگاه ادراری (UTIs) هستند، ولی بیماری ناشی از سروگروه‌های خاص شایع‌تر می‌باشد. این باکتری‌ها مخصوصا به علت توانایی آنها در تولید فاکتورهای چسبندگی (عمدتا پیلی P ، AAF/I ، AAF/III و Dr) که سبب اتصال باکتری به پوشش سلول مثانه و مجاری فوقانی ادراری (مانع از حذف باکتری به هنگام تخلیه ادرار می‌شود) می‌شوند و همچنین همولیزین HlyA (Hemolysin HlyA) که اریتروسیت‌ها و هم دیگر انواع سلول‌ها را لیز می‌کنند (منجر به آزاد شدن سایتوکین‌ها و تحریک پاسخ التهابی می‌شود)، بیماریزا می‌باشند.

مننژیت نوزادان

اشریشیاکلی و گروه B استرپتوکوکوس عامل اغلب عفونت‌های CNS در کودکان با سن کمتر از یک ماه هستند. تقریبا ۷۵ درصد از سویه‌های *اشریشیاکلی* دارای آنتی ژن K_1 کپسولی (K1 Capsular Antigen) می‌باشند. این سروگروه به طور شایع در مجاری گوارشی زنان حامله و کودکان تازه متولد شده نیز وجود دارد. با این وجود، دلیل تمایل این سروگروه برای عبور از سد مغزی خونی و ایجاد مننژیت در نوزادان تازه متولد شده، مشخص نشده است.

سپتی سمی

به طور معمول، سپتی سمی ایجاد شده توسط باسیل‌های گرم منفی مانند اشریشیاکلی از عفونت‌های مجرای ادراری یا گوارشی منشاء می‌گیرد (به عنوان مثال سوراخ شدن روده منجر به عفونت داخل شکمی می‌گردد). در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی یا عفونت اولیه در ناحیه شکم یا سیستم عصبی مرکزی (CNS)، میزان مرگ و میر ناشی از سپتی سمی اشریشیاکلی بالا است.

سالمونلا

طبقه‌بندی تاکسونومیک جنس سالمونلا گیج کننده است. مطالعات هومولوژی DNA نشان داده است که بیشترین ایزوله‌های مهم بالینی متعلق به گونه‌های سالمونلا انتریکا می‌باشد. تنها برای این‌گونه بیش از ۲۵۰۰ سروتیپ منحصربفرد شرح داده شده است، این سروتیپ‌ها معمولا به عنوان گونه‌های مجزایی (مثلا *سالمونلا تایفی، سالمونلا کلراسوئیس، سالمونلا تایفی موریوم* و *سالمونلا انتریتیدیس*) لیست شده‌اند. این نامگذاری صحیح نمی‌باشد. برای مثال، نام گذاری صحیح به صورت سالمونلا انتریکا سرووار تایفی (*Salmonella enterica*, serovar. Typhi) می‌باشد. در تلاش برای جلوگیری از سردرگمی و حفظ اسامی تاریخی، سروتیپ‌های منفرد را امروزه معمولاً به این صورت می‌نویسند که نام سروتایپ با حرف بزرگ و غیر ایتالیک نوشته می‌شود. برای مثال *سالمونلا انتریکا* سرووار تایفی (*Salmonella enterica*, serovar. Typhi) معمولا به صورت *Salmonella* Typhi نامگذاری می‌گردد. به منظور ایجاد هماهنگی، در این فصل این نامگذاری استفاده خواهد شد.

بیماریزایی و ایمنی

سالمونلا پس از بلع و عبور از میان معده، به مخاط روده کوچک (Small Intestine) متصل گشته و به سلول‌های M (M [Microfols] Cells) قرار گرفته در پلاک‌های پایر و همچنین به انتروسیت‌ها حمله می‌کند. باکتری‌ها درون واکوئل اندوسیتوزی یعنی جایی که تکثیر می‌یابد، باقی می‌ماند. همچنین این باکتری‌ها می‌توانند در میان سیتوپلاسم جابجا شده و به درون خون و سیستم لنفاوی آزاد گردند. تنظیم اتصال، بلعیده شدن و تکثیر به طور عمده به وسیله دو دسته بزرگ از ژن‌ها (جزایر بیماریزایی I و II) روی کروموزوم باکتریایی کنترل می‌گردد. جزیره بیماریزایی I (Pathogenicity Island I) پروتئین‌های تهاجمی ترشح شده توسط سالمونلا (Salmonella - secreted invasion proteins (Ssps)) و سیستم ترشحی تیپ III که پروتئین‌ها را به درون سلول میزبان تزریق می‌نماید، کد می‌کند. جزیره بیماریزایی II (Pathogenicity Island II) دارای ژن‌هایی است که به باکتری اجازه می‌دهد از پاسخ ایمنی میزبان فرار نماید و سیستم ترشحی تیپ III ثانویه را برای این عمل کد می‌کند. پاسخ التهابی، عفونت را به مجرای معدی روده‌ای محدود نموده و سبب رهایی پروستاگلاندین‌ها و تحریک cAMP و ترشح فعال مایع می‌گردد.

اپیدمیولوژی

سالمونلا در واقع می‌تواند همه حیوانات از جمله ماکیان، خزندگان، حیوانات اهلی، جوندگان، چهارپایان اهلی، پرندگان و انسان‌ها کلونیزه نماید. گسترش حیوان به حیوان و استفاده از غذاهای دامی آلوده به *سالمونلا* یک مخزن حیوانی را نگه می‌دارد. سروتیپ‌هایی مانند: *سالمونلا تایفی*، *سالمونلا* پاراتایفی بسیار با انسان سازگار هستند و در میزبانان غیر انسانی ایجاد بیماری نمی‌کنند. دیگر سویه‌های سالمونلا (مثلا: *سالمونلا* کلراسوئیس) با حیوانات سازگار بوده و هنگامی که آنها انسان‌ها را آلوده می‌کنند سبب بیماری شدیدی می‌گردند. علاوه بر این، بر خلاف دیگر سروتیپ‌های سالمونلا، سویه‌هایی که بسیار با انسان‌ها سازگار هستند (یعنی *سالمونلا* تایفی (*Salmonella* Typhi)، *سالمونلا* پارا تایفی (*Salmonella* Paratyphi)) می‌توانند در کیسه صفرا (Gall Bladder) زنده بمانند و یک ناقل مزمن (Chronic Carriage) را ایجاد نمایند. در نهایت، بسیاری از سویه‌های سالمونلا، میزبان اختصاصی ندارند و هم در میزبان‌های انسانی و هم غیرانسانی بیماری ایجاد می‌کنند.

بیشتر عفونت‌ها در نتیجه خوردن محصولات غذایی آلوده رخ می‌دهند و در بچه‌ها انتقال از طریق گسترش دهانی-مدفوعی مستقیم می‌باشد. بروز بیماری در میان بچه‌های کمتر از ۵ سال و افراد بالغ بیشتر از ۶۰ سال از همه بیشتر است و این افراد بیشتر در طی ماه‌های تابستان و پاییز هنگامی که غذاهای آلوده در بیرون از خانه مصرف می‌کنند، آلوده می‌گردند. شایع ترین منابع عفونت‌های انسانی، ماکیان، تخم مرغ، فرآورده‌های لبنی و غذاهایی که روی سطوح کاری آلوده تهیه می‌شوند، می‌باشد (مثلا تخته‌های برش جایی که ماکیان خام آماده سازی می‌شوند). تقریباً ۵۰۰۰۰ مورد عفونت‌های سالمونلا غیر

تیفوئیدی ســالانه در ایالت متحده آمریکا گزارش می‌گردد. اگرچه تخمین زده می‌شود که بیشتر از ۱/۲ میلیون عفونت و ۴۰۰ مورد مرگ در هر ســال اتفاق می‌افتد. عفونت‌های ناشی از *ســالمونلا* تایفی هنگامی اتفاق می‌افتد که غذا یا آب، به وســیله افراد عفونی تهیه کننده مواد غذایی، آلوده گردد و ســپس مصرف شود. این سویه فاقد مخزن حیوانی اســت. به طور میانگین ۴۰۰ تا ۵۰۰ مورد عفونت ناشی از *سالمونلا تایفی* هر ســاله در ایالات متحده آمریکا گزارش می‌گردد که بیشتر آن‌ها در طی سفر خارجی کسب می‌شود. در مقابل، تخمین زده می‌شود که هر ساله ۲۷ میلیون مورد عفونت ناشی از سالمونلا تایفی و سالمونلا پاراتایفی و بیش از ۲۰۰۰۰۰ مرگ سالانه در سراســر جهان اتفاق می‌افتد. خطر بیماری در بچه‌هایی که در فقر در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند، بالاترین است.

دوز عفونــی برای عفونت‌های *ســالمونلا* تایفی پایین است، بنابراین انتقال فرد به فرد شایع است. بر عکس، تلقیح فراوان (مثلا 10^6 تا 10^8 باکتری) برای بیماری علامت دار ایجاد شونده به وسیله بیشتر دیگر سویه‌های سالمونلا نیاز است. اگر محصولات غذایی آلوده به طور نامناسبی ذخیره شــوند (مثلاً در دمای اتاق باقی بمانند) ارگانیسم به میزان بالایی تکثیر می‌یابد. دوز عفونی برای افراد در معرض خطر بالا به دلیل ســن، ضعف سیستم ایمنی یا بیماری زمینه‌ای (لوســمی، لنفوما، بیماری سلول داسی شکل) یا اسید معده کاهش یافته، پایین‌تر است.

بیماری‌های بالینی

چهــار فرم ذکر شــده عفونت *ســالمونلا* وجــو دارد: گاســتروانتریت، سپتی ســمی، تب روده‌ای و کلونیزاسیون بدون علامت.

گاستروانتریت

گاســتروانتریت (Gastroenteritis) شــایع‌ترین فــرم ســالمونلوز (**Salmonellosis**) در ایــالات متحــده آمریکا می‌باشــد. علائم معمولا ۶ تا ۴۸ ســاعت پس از مصرف غذا یا آب آلوده ظاهر شــده و تظاهرات اولیه شامل تهوع، استفراغ و اســهال غیر خونی می‌باشــند. تــب، دردهای شکمی، میالژی و ســردرد نیز شایع می‌باشد. در شکل حاد بیمــاری درگیری کولون نیز دیده می‌شــود. علائم از ۲ تا ۷ روز قبل از بهبودی خودبخودی، می‌توانند وجود داشــته باشند.

سپتی سمی

همه گونه‌های *سالمونلا* می‌توانند سبب ایجاد باکتریمی شوند، اگرچه عفونت‌های ناشــی از *سالمونلا* کلراسوئیس، *ســالمونلا* پاراتایفی و *ســالمونلا* تایفی بیشتر منجر به فاز باکتریمی می‌گردند. خطر باکتریمی سالمونلایی در کودکان و بیماران مســن و هم چنین بیماران دارای نقص سیستم ایمنی (عفونت‌های HIV ، بیماری ســلول داســی شکل و نقص ایمنی مادرزادی) بیشــتر اســت. تظاهــرات بالینی باکتریمی ســالمونلایی شــبیه باکتریمی‌هــای دیگر گرم منفی‌ها اســت، با این وجــود، عفونت‌های چرکی موضعی (مانند اســتئومیلیت، اندوکاردیت و آرتریت) می‌تواند در ۱۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد.

تب روده ای

ســالمونلا تایفی (*Salmonella* Typhi) ایجاد بیماری تــب داری به نام تب تیفوئیــد (**Typhoid Fever**) می‌کند. شــکل ملایم‌تر این بیماری بــه عنوان تــب پاراتیفوئید (**Paratyphoid Fever**) نامیــده می‌شــود که به وســیله ســالمونلا پاراتایفــی A (*Salmonella* Paratyphi A)، ســالمونلا شــوتمولری (*Salmonella* Schottmuelleri) (ســابقاً ســالمونلا پاراتایفی B (*Salmonella* Paratyphi B) نامیده می‌شــد)، سالمونلا هیرشــفلدی (*Salmonella* Hirschfeldii) (ســابقا سالمونلا پاراتایفی C (*Salmonella* Paratyphi C) نامیــده می‌شــد) ایجــاد می‌شــود. دیگر سروتیپ‌های سالمونلا می‌توانند به ندرت سندروم مشابهی ایجاد نمایند. باکتری‌های مســئول ایجاد بیماری تب روده ای، از میان ســلول‌های آستر روده‌ها عبور کرده و به وسیله ماکروفاژها بلعیده می‌شــوند. ایــن باکتری‌ها پس از انتقال به کبد، طحال و مغز اســتخوان، تکثیر می‌یابند. ۱۰ تا ۱۴ روز پــس از بلع باکتری‌ها، در بیمــاران به طور منظم تب افزایش یافته با شکایات غیر اختصاصی از سردرد، میالژی، بی حالی و آنورکســی دیده می‌شود. این علائم برای مدت

۱ هفته یا بیشتر وجود داشته و به دنبال آن نشانه‌های معدی-روده‌ای ظاهر می‌شود. این سیکل مربوط به یک فاز باکتریمی اولیه بوده که به دنبال آن کلونیزاسیون در کیسه صفرا رخ می‌دهد و سپس روده‌ها را دوباره عفونی می‌کند. تب روده‌ای یک بیماری بالینی جدی می‌باشد و باید نسبت به بیماران تب داری که اخیرا به کشورهای در حال توسعه یعنی جایی که بیماری اندمیک است سفر کرده‌اند، مشکوک بود (مورد بالینی ۲-۲۲).

کلونیزاسیون بدون علامت

سویه‌های *سالمونلا* مسئول ایجاد تب‌های تیفوئید و پاراتیفوئیدی به وسیله کلونیزاسیون انسان نگهداری شده‌اند. کلونیزاسیون مزمن ۱ سال پس از بیماری علامت دار در ۱ تا ۵ درصد بیماران رخ می‌دهد و در بیشتر بیماران کیسه صفرا به عنوان محل ذخیره باکتری می‌باشد. کلونیزاسیون مزمن با دیگر گونه‌های سالمونلا در کمتر از ۱ درصد بیماران اتفاق می‌افتد و یک منبع مهم عفونت انسانی مطرح نمی‌باشند.

شیگلا

معمولاً طبقه بندی تاکسونومیک مورد استفاده برای شیگلا ساده است اگر چه از نظر تکنیکی نادرست می‌باشد. چهار گونه متشکل از تقریباً ۵۰ سروگروپ بر پایه آنتی ژن O شرح داده شده است: شیگلا دیسانتری، شیگلا فلکسنری، شیگلا بویدی و شیگلا سونئی. در هر حال آنالیز DNA نشان می‌دهد که این چهار گونه در واقع بیوگروپ‌های درون اشریشیاکلی می‌باشند. از آنجاییکه نامگذاری این چهار گونه تحت عنوان اشریشیاکلی سردرگم کننده خواهد بود، همان نام‌های قبلی آنها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

مورد بالینی ۲-۲۲. عفونت ناشی از سالمونلا تایفی

Scully و همکاران، خانمی ۲۵ ساله با سابقه تب مداوم که به آمپی سیلین، استامینوفن و ایبوپروفن پاسخ نمی‌داد، که به بیمارستان بوستون مراجعه کرده بود را شرح می‌دهند. او مقیم فیلیپین بود که ۱۱ روز قبل به ایالات متحده مسافرت کرده بود. معاینات پزشکی او حاکی از: تب بالا، بزرگی کبد، درد شکم و تجزیه ادرار غیر نرمال بود. کشت خون او نسبت به سالمونلا تایفی مثبت شد و چون این باکتری به فلوروکوئینولون‌ها حساس هست درمان بیمار با این دارو شروع شد. پس از ۴ روز او بهبود یافت و از بیمارستان مرخص شد. گرچه تب تیفوئید می‌تواند خیلی خطرناک و تهدید کننده زندگی باشد، ولی شروع بیماری، بدون علامت می‌باشد همان طور که در این خانم مشاهده شد.

بیماریزایی و ایمنی

شیگلا به وسیله تهاجم و تکثیر در سلول‌های آستر کولون (Colon) ایجاد بیماری می‌کند. پروتئین‌های ژن ساختاری (Structural Gene Proteins) اتصال ارگانیسم به سلول‌ها، همچنین تهاجم آن‌ها، تکثیر داخل سلولی و انتشار سلول به سلول را واسطه گری می‌نمایند. این ژن‌ها روی یک پلاسمید بیماریزایی بزرگ (Large Virulence Plasmid) حمل می‌شوند اما به وسیله ژن‌های کروموزومی (Chromosomal Genes) تنظیم می‌شوند. از اینرو وجود پلاسمید به تنهایی برای فعالیت عملکردی ژن، کافی نمی‌باشد.

به نظر می‌رسد گونه‌های شیگلا توانایی اتصال به سلول‌های مخاطی مختلف را ندارند، ترجیحا آن‌ها ابتدا به سلول‌های M (M Cells) قرار گرفته در پلاک‌های پایر اتصال یافته و سپس حمله می‌کنند. سیستم ترشحی تیپ III (Type III Secretion System) ترشح چهار پروتئین (IpaA ، IpaB ، IpaC ، IpaD) را به درون سلول‌های اپی‌تلیال و ماکروفاژها واسطه‌گری می‌نماید. این پروتئین‌ها سبب آشفتگی در غشاء سلول هدف می‌شوند که در نتیجه آن باکتری بلعیده می‌شود. شیگلا واکوئل فاگوسیتی را لیز نموده و در ستیوپلاسم سلول میزبان تکثیر می‌یابد (برخلاف سالمونلا (*Salmonella*) که در واکوئل تکثیر می‌یابد). با نوترتیبی دوباره رشته‌های اکتین (Rearrangement of Actin Filaments) در سلول‌های میزبان، باکتری از میان سیتوپلاسم به طرف سلول‌های مجاور پیش رفته و اینجا انتقال سلول به سلول (Cell-to-cell Passage) رخ می‌دهد. در این روش، ارگانیسم‌های شیگلا از پاکسازی به واسطه ایمنی محافظت می‌شوند. شیگلا به وسیله القاء مرگ برنامه ریزی شده (آپوپتوزیس (Apoptosis)) در برابر از فاگوسیتوز زنده می‌ماند. این فرایند هم چنین منجر

به آزاد شـدن IL-1β و در نتیجه جذب لکوسیت‌های چند هسته‌ای به سمت بافت‌های عفونی می‌گردد. در این تغییر، یکپارچگی دیـواره روده به هم خـورده و باکتری‌ها اجازه دسترسی به سلول‌های اپی تلیال عمقی‌تر را پیدا می‌نمایند.

سویه‌های *شیگلا دیسانتری* یک اگزوتوکسین (Exotoxin) به نام توکسین شیگا (Shiga Toxin) را تولید می‌نمایند. همانند توکسین شیگا تولید شده توسط EHEC، این توکسین دارای یـک زیر واحد A و پنج زیر واحد B می‌باشـد. زیر واحدهای B به گلیکولیپید سـلول میزبان (Gb3) متصل شده و انتقال زیر واحد A را به درون سـلول تسهیل می‌کنند. زیر واحد A، 28S rRNA را در زیر واحد 60S ریبوزومی می‌شکند از اینرو از اتصال RNA انتقال دهنده آمینوآسیل (Aminoacyl-transfer RNA) جلوگیری نموده و سـنتز پروتئین را مختل می‌نماید. تظاهر اولیه فعالیت توکسین آسیب به اپی تلیوم روده‌ای است، با این وجود، در تعداد اندکی از بیماران توکسین شیگا می‌تواند باعث آسیب به سلول‌های اندوتلیال گلومرولی و در نتیجه نقص کلیوی (HUS) گردد.

اپیدمیولوژی

انسان‌ها تنها مخزن (Reservoir) برای شیگلا هستند. تخمین زده می‌شود که تقریبا ۵۰۰۰۰۰ مورد از عفونت‌های شـیگلا سـالانه در ایالات متحده آمریکا رخ می‌دهد. این رقم در مقایسـه با ۹۰ میلیون مورد که سـالانه در سراسر جهان تخمین زده می‌شـود، کم رنگ است. شیگلا سونئی (S. sonnei) مسـئول تقریبا ۸۵ درصد عفونت‌ها در ایالات متحده آمریکا می‌باشـد، در حالی که شـیگلا فلکسـنری (S. flexneri) در کشـورهای در حال توسعه غالب می‌باشد. اپیدمی‌هـای عفونت‌هـای شـیگلا دیسـانتری به صورت دوره‌ای رخ می‌دهد و در آفریقای غربی و آمریکای مرکزی اتفاق افتاده و با میزان مرگ ۵ تا ۱۵درصد همراه است.

شـیگلوز (Shigellosis) عمدتا بیماری کودکان است و ۶۰ درصـد از کل عفونت‌ها در بچه‌های کمتر از ۱۰ سـال رخ می‌دهد. بیماری اندمیک در بالغین در مردان هم جنس باز و در تماس‌های خانوادگی با بچه‌های آلوده، شایع است. شیوع اپیدمیک بیماری در مراکز مهد کودک، پرورش گاه‌ها و سـازمان‌های نگهداری افراد رخ می‌دهـد (مورد بالینی ۳-۲۲). بیماری شـیگلوز از فردی به فـرد دیگر از طریق مدفوعی-دهانـی اصولا به وسیله افراد با دست‌های آلوده و به میزان کمتری توسط آب و غذای آلوده، منتقل می‌گردد. از آنجایی که تعداد کمی یعنی ۱۰۰ تا ۲۰۰ باکتری می‌تواند ایجاد بیماری کنند، شـیگلوز به سرعت در جوامعی که آنجا استانداردهای بهداشتی و سطح بهداشت فردی پایین است، گسترش پیدا می‌کند.

بیماری‌های بالینی

شیگلوز به وسیله دردهای شکمی، اسهال، تب و مدفوع خونی مشـخص می‌شـود. علائم بالینی ۱ تا ۳ روز پس از بلع باکتری‌ها رخ می‌دهد. شـیگلا ابتـدا در روده کوچک (Small Intestine) کلونیزه شـده و در طی ۱۲ ساعت اول شروع به تکثیر می‌نماید. اولین نشانه عفونت (اسهال آبکی فراوان بدون نشانه‌های هیستولوژیک از تهاجم مخاطی) به وسیله یک انتروتوکسین (Enterotoxin) ایجاد می‌گردد. با این وجود، تظاهر اصلی شـیگلوز دردهای شکمی تحتانی و زورپیـچ (زور زدن در هنگام دفـع مدفوع) همراه با چرک فـراوان و خون در مدفوع می‌باشـد. ایـن از نتایج تهاجم به مخاط کولون به وسـیله باکتری‌ها می‌باشد. نوتروفیل، گلبول‌های قرمز و مخاط فراوان در مدفوع یافت می‌شـود. معمولا عفونت خود محدود شونده (Self-limited) می‌باشد، اگرچـه درمان آنتی بیوتیکی برای کاهش خطر گسـترش ثانویـه به اعضاء خانواده و دیگر تماس‌ها، توصیه می‌گردد.

مورد بالینی ۳-۲۲. عفونت‌های شیگلا در مراکز مهد کودک

در سال ۲۰۰۵ سه مورد از شیوع عفونت‌های شیگلایی مقاوم به دارو در مرکز بهداشـت گزارش شد. ۵۳۲ مورد عفونت در مراکز مهد کودک کنزانس بین سـنین ۶ سـال گزارش شد. پاتوژن غالب، گونـه‌ای با مقاومت چند دارویی بنام شـیگلا سـونئی بود که ۸۹ درصد ایزوله‌های مقاوم به آمپی سـیلین و تـری متوپریـم- سولفامتوکسـازول را تشـکیل می‌دهد. شیگلوزیس به راحتی در مراکز بهداشت پخش می‌شود و دوز عفونت برای این بیماری پایین می‌باشـد. آلودگی مدفوعی و دوز پاییـن عفونت عاملی برای ایجاد این بیماری می‌باشـند. والدین و معلمان به همان اندازه همکلاسی‌ها در معرض خطر جدی این بیماری قرار دارند.

کلونیزاسیون بدون علامت ارگانیسم در کولون تعداد اندکی از بیماران ایجاد می‌شود و به عنوان یک مخزن پایدار برای عفونت عمل می‌نماید.

یرسینیا

شناخته‌شده‌ترین پاتوژن‌های انسانی در میان جنس یرسینیا شامل یرسینیا پستیس، یرسینیا انتروکولیتیکا و یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس می‌باشند. یرسینیا پستیس (*Yersinia pestis*) یک پاتوژن شدیدا بیماریزا می‌باشد که بیماری سیستمیک بسیار کشنده بنام طاعون (**Plague**) را ایجاد می‌نماید. یرسینیا انتروکولیتیکا و یرسینیا *پسودوتوبرکلوزیس* اساسا پاتوژن‌های روده‌ای می‌باشند که نسبتاً غیرشایع هستند و به ندرت از کشت خون جدا شده‌اند.

بیماریزایی و ایمنی

مشخصه معمول گونه‌های پاتوژنیک یرسینیا توانایی آن‌ها به مقاومت در برابر کشته شدن فاگوسیتی (**Resist Phagocytic Killing**) می‌باشد. سیستم ترشحی تیپ III این ویژگی را واسطه گری می‌نماید. در تماس با سلول‌های فاگوسیت‌کننده، باکتری پروتئین‌هایی را به درون فاگوسیت ترشح می‌کند که چندین پروتئین مورد نیاز برای فاگوسیتوز را دفسفوریله (Dephosphorylate) (محصول ژن YopH) نموده، ایجاد سایتوتوکسیتی (Cytotoxicity) به وسیله تخریب رشته‌های اکتین (محصول ژن YopE) کرده و آغاز آپوپتوزیس در ماکروفاژها (محصول ژن YopJ/P) را سبب می‌شوند. همچنین سیستم ترشحی تیپ III ترشح سایتوکین را مهار می‌کند و باعث کاهش پاسخ ایمنی التهابی به عفونت می‌گردد.

یرسینیا پستیس دارای دو پلاسمید (Plasmid) می‌باشد که ژن‌های ویرولانس را کد می‌نمایند: (۱) ژن فراکشن یک (Fraction 1 (*f1*) Gene) که برای یک کپسول پروتئینی (Protein Capsule) ضد فاگوسیتی کد می‌شود، و (۲) ژن پروتئاز فعال کننده پلاسمینوژن (**Plasminogen Activator (pla) Protease Gene**) که به ترتیب ترکیبات C5a و C3b کمپلمان را کاهش داده و از اپسونیزاسیون و مهاجرت فاگوسیتیک جلوگیری می‌کند. ژن *pla* هم چنین لخته‌های فیبرین را تخریب نموده و انتشار سریع یرسینیا پستیس را سبب می‌شود. دیگر فاکتورهای ویرولانس که به ویژه مرتبط با یرسینیا پستیس می‌باشند مقاومت سرمی و توانایی ارگانیسم در جذب آهن آلی به وسیله مکانیسم غیر وابسته به سیدروفور (Siderophore-independent Mechanism) می‌باشد.

اپیدمیولوژی

تمام عفونت‌های یرسینیا زئونوز (**Zoonotic**) هستند و انسان‌ها به عنوان میزبان‌های تصادفی محسوب می‌گردند. دو فرم از عفونت یرسینیا پستیس وجود دارد: طاعون شهری (**Urban Plague**) که رت‌ها (Rats) به عنوان مخزن طبیعی محسوب می‌شوند و طاعون جنگلی (**Sylvatic Plague**) که باعث عفونت‌ها در سنجاب‌ها، خرگوش‌ها، رت‌های صحرایی و گربه‌های اهلی می‌گردد. خوک‌ها، جوندگان، حیوانات اهلی و خرگوش‌ها مخزن‌های طبیعی برای *یرسینیا انتروکولیتیکا* محسوب می‌شوند در حالی که جوندگان، حیوانات وحشی و پرندگان شکاری مخزن‌های طبیعی یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس هستند.

طاعون ایجاد شونده به وسیله *یرسینیا* پستیس یکی از ویران کننده ترین بیماری‌ها در تاریخ می‌باشد. اپیدمی‌های طاعون در کتب قدیمی ثبت شده‌اند. اولین مورد از سه پاندمی بزرگ طاعون (طاعون شهری) در مصر در سال ۵۴۱ بعد از میلاد مسیح شروع شد و در تمام شمال آفریقا، اروپا، آسیای مرکزی و جنوبی و عربستان گسترش یافت. زمانی که این پاندمی در نیمه سال ۷۰۰ میلادی پایان یافت میزان زیادی از جمعیت در این کشورها در نتیجه طاعون از بین رفتند. دومین پاندمی طاعون در سال ۱۳۲۰ میلادی شروع شد که در نتیجه آن (طی یک دوره پنج ساله) بیش از ۲۵ میلیون مرگ و میر به تنهایی در اروپا (۳۰ تا ۴۰ درصد جمعیت) رخ داد. سومین پاندمی طاعون در چین در سال ۱۸۶۰ شروع شد و تا آفریقا، اروپا و آمریکا انتشار یافت. موارد اپیدمیک و اسپورادیک بیماری تا امروز ادامه دارد. در دهه گذشته به طور متوسط ۱۰ مورد سالانه

در ایالات متحده گزارش شده است که بیماری (طاعون جنگلی) اصولا در ایالات‌های غربی است.

طاعون شهری در جمعیت‌های رت نگهداری می‌شود و در میان رت‌ها یا بین رت‌ها و انسان به وسیله کک‌های (Fleas) آلوده گسترش می‌یابد. کک‌ها در هنگام تغذیه از خون رت مبتلا به باکتریمی، آلوده می‌شوند. پس از تکثیر باکتری در معده کک ارگانیسم می‌تواند به دیگر جونده و یا انسان‌ها منتقل شود. طاعون شهری به وسیله کنترل موثر رت‌ها و فراهم‌آوری بهداشت بهتر از بسیاری جوامع حذف شده است. در مقابل، حذف طاعون جنگلی مشکل یا غیر ممکن است زیرا پستانداران مخزن و ناقلین کک در همه جا گسترده هستند. یرسینیا پستیس یک عفونت کشنده در مخزن حیوانی ایجاد می‌کند. از اینرو الگوهای دوره‌ای بیماری در انسان با توجه به تعداد میزبان‌های مخزن آلوده، افزایش یا کاهش می‌یابد. عفونت‌ها به وسیله مصرف حیوانات آلوده و یا دست زدن به بافت‌های حیوانی آلوده کسب می‌شوند. اگرچه ارگانیسم بسیار عفونی است، اما انتقال انسان به انسان غیر شایع است مگر این که بیمار درگیری تنفسی داشته باشد.

یرسینیا انتروکولیتیکا عامل شایع انتروکولیت در اسکاندیناوی و دیگر کشورهای شمالی اروپا و نیز در نواحی سردتر آمریکای شمالی است. در ایالات متحده آمریکا تقریبا یک مورد عفونت تایید شده به وسیله کشت در ۱۰۰۰۰۰ فرد هر سال رخ می‌دهد که ۹۰ درصد از عفونت‌ها مرتبط با مصرف گوشت، شیر و آب آلوده می‌باشند. بیشتر مطالعات نشان می‌دهد که عفونت‌ها در طی ماه‌های سرد سال شایع‌تر می‌باشند. بیماریزایی با این ارگانیسم در ارتباط با سروگروه‌های خاصی می‌باشد. شایع ترین سروگروه‌های یافت شونده در اروپا، آفریقا، ژاپن و کانادا، O3 و O9 هستند. سروگروه O8 در ایالات متحده آمریکا شناسایی شده است. یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس یک عامل نسبتا غیر شایع بیماری انسانی می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

دو تظاهر بالینی عفونت *یرسینیا پستیس*، طاعون خیارکی (Bubonic Plague) و طاعون تنفسی (Pneumonic Plague) هستند. طاعون خیارکی به وسیله یک دوره کمون بیش از ۷ روز پس از گزیده شدن شخص توسط کک عفونی مشخص می‌شود. بیماران دارای تب بالا و خیارک (Bubo) دردناک (تورم التهابی غدد لنفاوی) در کشاله ران یا زیر بغل می‌باشند. اگر بیماران درمان نشوند باکتریمی به سرعت گسترش می‌یابد و ۷۵ درصد آنها می‌میرند (مورد بالینی ۴-۲۲). دور کمون (۲ تا ۳ روز) در بیماران مبتلا به طاعون تنفسی کوتاه‌تر است. در ابتدا این بیماران تب و بی حالی را تجربه می‌کنند و علائم تنفسی در طی ۱ روز انتشار می‌یابند. بیماران بسیار عفونی هستند و انتشار فرد به فرد توسط آئروسل‌ها رخ می‌دهد. میزان مرگ و میر در بیماران درمان شده مبتلا به طاعون تنفسی به ۹۰ درصد می‌رسد.

تقریبا دو سوم از کل عفونت‌های یرسینیا *انتروکولیتیکا*، انتروکولیت (Enterocolitis) هستند، همانطور که از نامش برداشت می‌شود. گاستروانتریت به طور تیپیک مرتبط با خوردن محصولات غذایی یا آب آلوده می‌باشد. بیمار پس از یک دوره کمون ۱ تا ۱۰ روزه (متوسط ۴ تا ۶ روز) بیماری را تجربه می‌کند که به وسیله اسهال، تب و درد شکمی که به مدت ۱ تا ۲ هفته باقی می‌ماند، مشخص می‌شود. فرم مزمن بیماری می‌تواند به وجود آید و برای ماه‌ها ادامه داشته باشد. بیماری ایلئوم انتهایی (Terminal Ileum) را درگیر کرده و

مورد بالینی ۴-۲۲. طاعون انسانی در ایالات متحده آمریکا

در سال ۲۰۰۶، از کل ۱۳ مورد طاعونی که در ایالات متحده گزارش شده بود ۷ مورد در مکزیک نو، ۳ مورد در کلورادو، ۲ مورد در کالیفرنیا و ۱ مورد در تگزاس. در ۹ جولای مردی ۳۰ ساله که دچار طاعون خیارکی شده بود با تاریخچه ۳ روز تب، تهوع، استفراغ و تورم غدد لنفاوی کشاله ران به بیمارستان محله شان مراجعه کرد. ۳ روز بعد او با علائمی از سپسیس و اینفیلتراسیون ریوی دو طرفه دوباره به بیمارستان مراجعه کرد. درمان او با جنتامایسین شروع شد. کشت از خون و غدد لنفاوی متورم او به یرسینیا پستیس مثبت شد. همچنین این باکتری در کک‌های اطراف خانه او به دست آمد. معمولا مخازن طاعون وحشی پستانداران کوچک و ناقل آن‌ها کک می‌باشد. کک‌ها پس از مرگ پستاندارشان، در جستجو میزبان‌های انسانی خواهند بود.

اگر غدد لنفاوی مزانتریک بزرگ شوند می‌تواند با آپاندیسیت حاد (Acute Appendicitis) اشتباه گردد. عفونت یرسینیا انتروکولیتیکا بیشتر در بچه‌ها شایع است و حالت آپاندیسیت کاذب (Pseudoappendicitis) یکی از مشکلات این گروه سنی است. یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس نیز می‌تواند بیماری روده‌ای با علائم بالینی مشابه ایجاد نماید. دیگر تظاهراتی که در بالغین دیده می‌شوند سپتی سمی، آرتریت، آبسه‌های داخل شکمی، هپاتیت و استئومیلیت می‌باشند.

اولین بار در سال ۱۹۸۷ گزارش شد که *یرسینیا انتروکولیتیکا* (*Y. enterocolitica*) **باکتریمی مرتبط با انتقال خون (Blood Transfusion-related Bacteremia)** و شوک اندوتوکسیک ایجاد می‌کند. از آنجایی که ارگانیسم‌های **یرسینیا می‌توانند در ۴ درجه سانتی‌گراد** رشد کنند این ارگانیسم می‌تواند به غلظت‌های بالا در فرآورده‌های خونی غنی از نظر غذایی که در یخچال نگهداری می‌شوند، رشد نماید.

دیگر اعضای خانواده انتروباکتریاسیه

کلبسیلا

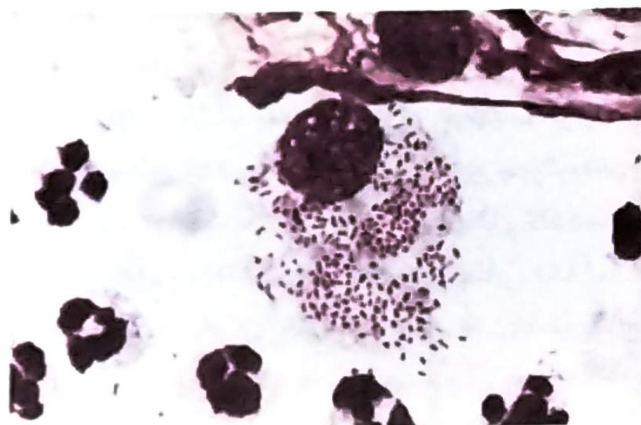
اعضای جنس *کلبسیلا* دارای کپسول برجسته می‌باشند که مسئول ایجاد ظاهر موکوئیدی در کلونی‌های و افزایش بیماریزایی ارگانیسم در بدن موجود زنده می‌باشد. علاوه بر این سویه‌های کلبسیلا مقاوم به همه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام شامل کارباپنم‌ها و همینطور اغلب سایر کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی به طور فزاینده‌ای بصورت جهانی شایع می‌باشند. مدیریت بیماران مبتلا به عفونت‌های کلبسیلا یک چالش بالینی بزرگ می‌باشد.

شایع ترین اعضاء جدا شده این جنس **کلبسیلا پنومونیه (Klebsiella pneumoniae)** و **کلبسیلا اوکسی توکا (Klebsiella oxytoca)** می‌باشند که سبب **پنومونی لوبار (Lobar Pneumonia)** اولیه اکتسابی از جامعه یا بیمارستان می‌گردند. پنومونی ایجاد شده توسط گونه‌های کلبسیلا غالبا سبب تخریب نکروتیک فضاهای آلوئولی، تشکیل حفره و تولید خلط خونی کم رنگ (Blood–tinged Sputum) می‌گردد. این باکتری‌ها هم چنین باعث عفونت‌های زخم، بافت نرم و مجرای ادراری (UTIs) می‌گردند.

ارگانیسمی که قبلا دونووانیا گرانولوماتیس (*Donovania granulomatis*) نامیده می‌شد و سپس **کالیماتوباکتریوم گرانولوماتیس (Calymmatobacterium granulomatis)** نام گرفت، مجددا به عنوان **کلبسیلا گرانولوماتیس (Klebsiella granulomatis)** طبقه بندی شد. کلبسیلا گرانولوماتیس عامل اتیولوژیک **گرانولوما اینگوئینال (Granuloma Inguinale)** که یک بیماری گرانولوماتوز بوده و نواحی تناسلی و کشاله ران را درگیر می‌نماید، می‌باشد (شکل‌های ۴-۲۲ و ۵-۲۲). متاسفانه این بیماری معمولا **دونووانوزیس (Donovanosis)** نامیده می‌شود که اشاره به منشاء تاریخی نام جنس دارد. گرانولوما اینگوئینال یک بیماری نادر در آمریکا است اما در مناطق



شکل ۴-۲۲. زخم دردناک ناشی از *کلبسیلا گرانولوماتیس*. این می‌تواند با شانکر سیفلیسی اشتباه شود.



شکل ۵-۲۲. تصویر میکروسکوپ نوری از بافت گرانوله زخم تناسلی بیمار مبتلا به *کلبسیلا گرانولوماتیس*. به باکتری‌های متعدد در واکوئل سیتوپلاسمی سلول تک هسته‌ای توجه نمایید: رنگ آمیزی گیمسا اصلاح شده (Modified Giemsa Stain).

مثل گینه نو، کارائیب، جنوب آمریکا، هند، جنوب آفریقا، ویتنام و استرالیا اندمیک است. این بیماری می‌تواند پس از تماس‌های مکرر از طریق آمیزش جنسی یا زخم غیر جنسی در ناحیه تناسلی منتقل گردد. پس از یک دوره انکوباسیون طولانی مدت برای هفته‌ها تا ماه‌ها، ندول زیر جلدی روی ناحیه تناسلی یا کشاله ران ظاهر می‌شود. به دنبال آن ندول‌ها پاره شده و یک یا چند زخم گرانولوماتوز بدون درد دیده می‌شود که می‌تواند همانند ضایعات سیفلیسی گسترش یافته و یکی شوند.

۲ تا از دیگر گونه‌های کلبسیلا دارای اهمیت بالینی کلبسیلا رینواسکروماتیس (*Klebsiella rhinoscleromatis*)، عامل بیماری گرانولوماتوز بینی، و کلبسیلا اوزنه (*Klebsilla ozaenae*)، عامل رینیت آتروفی مزمن (Chronic Atrophic Rhinitis) می‌باشند. هر دو بیماری نسبتا در ایالات متحده آمریکا غیر شایع می‌باشند.

پروتئوس

پروتئوس میرابیلیس شایعترین عضو این جنس است که عمدتاً عفونت‌های مجرای ادراری (برای مثال، عفونت مثانه یا سیستیت، عفونت کلیه یا پیلونفریت) را ایجاد می‌نماید *پروتئوس میرابیلیس* میزان فراوانی اوره آز (Urease) تولید می‌نماید که اوره را به دی اکسید کربن و آمونیاک تبدیل می‌کند. این فرایند به ترتیب سبب افزایش pH ادراری، رسوب منیزیوم و کلسیم در فرم struvite و کریستال‌های معدنی و در نتیجه آن تشکیل سنگ‌های کلیوی می‌گردد. همچنین افزایش حالت قلیایی ادرار برای اپی تلیوم مجرای ادراری سمی است.

انتروباکتر، سیتروباکتر، مورگانلا و سراشیا

عفونت‌های اصلی ناشی از *انتروباکتر*، *سیتروباکتر*، *مورگانلا* و *سراشیا* در بیماران دارای ایمنی طبیعی نادر می‌باشد. آن‌ها شایع ترین عوامل عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان در نوزادان و بیماران دارای نقص ایمنی می‌باشند. برای مثال، مشخص شده است که سیتروباکتر کوزری (*Citrobacter koseri*) تمایل به ایجاد مننژیت (Meningitis) و آبسه‌های مغزی (Brain Abscesses) در نوزادان دارد.

سایر ویژگی‌های عمومی

تشخیص آزمایشگاهی

کشت

اعضای خانواده انتروباکتریاسیه به آسانی روی محیط‌های کشت رشد می‌کنند. نمونه‌های جمع‌آوری شده از مواد به طور طبیعی استریل، از قبیل مایع نخاعی و بافت‌های جمع‌آوری شده در طی جراحی، را می‌توان روی محیط‌های بلاد آگار غیر انتخابی کشت داد. محیط‌های انتخابی (نظیر مک کانکی آگار، ائوزین متیلن بلو (EMB) آگار) برای کشت نمونه‌هایی که به طور طبیعی با دیگر ارگانیسم‌ها آلوده می‌شوند (مثلاً مدفوع و خلط) استفاده می‌شود. با استفاده از آگارهای افتراقی انتخابی می‌توان انتروباکتریاسیه‌های تخمیر کننده لاکتوز (مثلاً اشرشیاکلی، کلبسیلا، انتروباکتر) را از سویه‌های غیر تخمیر کننده (مثلاً سالمونلا، شیگلا) افتراق داد. مثال دیگری از آگار افتراقی انتخابی مک کانکی آگار دارای سوربیتول (Sorbitol-containing MacConkey Agar [S-MAC]) است که برای جداسازی باکتری‌های گرم منفی سوربیتول منفی (بی رنگ) از قبیل اشرشیاکلی O157 در نمونه‌های مدفوعی به کار می‌رود. محیط‌های بسیار انتخابی یا اختصاصی ارگانیسم برای به دست آوردن ارگانیسم‌هایی از قبیل سالمونلا و شیگلا در نمونه‌های مدفوعی یعنی جایی که فراوانی فلور نرمال می‌تواند حضور این پاتوژن‌های مهم را محو نماید، مفید می‌باشند.

جداسازی *یرسینیا انتروکولیتیکا* بسیار دشوار است زیرا این ارگانیسم در دمای انکوباسیون معمولی به کندی رشد نموده و دمای پایین که از نظر متابولیکی فعال‌تر هستند را ترجیح می‌دهد. با این وجود، آزمایشگاه‌های بالینی از طریق مخلوط کردن نمونه مدفوع با سرم فیزیولوژی و نگهداری آن در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد برای ۲ هفته یا بیشتر قبل از تلقیح به محیط‌های آگار، بر این مشکل غلبه نموده‌اند. این روش غنی‌سازی در سرما (Cold Enrichment) امکان رشد یرسینیا را فراهم نموده و منجر به مهار رشد و یا مرگ دیگر ارگانیسم‌های موجود در نمونه می‌گردد. اگرچه استفاده از روش غنی‌سازی در سرما در کنترل اولیه گاستروانتریت

ناشی از *یرسینیا* کمکی نمی‌کند، اما نقش باکتری در ایجاد بیماری روده‌ای مزمن را مشخص می‌نماید.

تشخیص بیوشیمیایی

گونه‌های متعددی در خانواده انتروباکتریاسیه وجود دارند. استنادهای موجود در فهرست مراجع که در پایان این فصل ذکر شده اطلاعات بیشتری در مورد شناسایی آن‌ها می‌دهد. سیستم‌هایی بر مبنای تست بیوشیمیایی به طور چشمگیری توسعه یافته‌اند. در حال حاضر در کمتر از ۲۴ ساعت با یکی از این سیستم‌های تشخیصی که به صورت تجاری در دسترس هستند می‌توان شایع‌ترین اعضای این خانواده را شناسایی نمود. برای شناسایی اغلب گونه‌های انتروباکتریاسیه از توالی‌یابی ژن‌های اختصاصی گونه (برای مثال، 16S rRNA) یا تشخیص پروفایل‌های پروتئینی اختصاصی توسط اسپکترومتری جرمی (mass spectrometry) استفاده می‌گردد.

تقسیم بندی سرولوژیک

بررسی سرولوژیک در تشخیص اهمیت بالینی ایزوله (مانند سروتایپینگ سویه‌های خاص بیماریزا مانند اشریشیاکلی O157 :H7 یا *یرسینیا انتروکولیتیکا* O8) و طبقه بندی ایزوله‌ها با هدف اپیدمیولوژیکی بسیار مفید می‌باشد. در هر حال ارزش این روش به خاطر واکنش متقاطع بین آنتی ژن‌های مربوط به انتروباکتریاسیه و ارگانیسم‌های سایر خانواده‌های باکتریایی محدود می‌شود.

تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک

در دهه گذشته تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک مولتی پلکس تجاری (NAATs) به طور وسیع برای بیماری‌های خاص از قبیل عفونت‌های تنفسی یا معده‌ای - روده‌ای (GI) استفاده شده است. مزیت این تست‌ها آن است که مجموعه بزرگی از پاتوژن‌های روده‌ای (مثلاً سالمونلا، شیگلا، اشرشیاکلی، کمپیلوباکتر، همچنین ویروس‌های روده‌ای شایع و انگل‌ها) به آسانی با یک تست تنها شناسایی می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان آنتی بیوتیکی برای عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسیه باید بر اساس نتایج تست‌های حساسیت آزمایشگاهی و تجربه بالینی باشد. برخی از ارگانیسم‌ها مانند *اشریشیاکلی* یا *پروتئوس میرابیلیس* به اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها حساس هستند، اما دیگر ارگانیسم می‌توانند بسیار مقاوم باشند. تولید آنزیم‌هایی که تمام پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها را غیرفعال می‌کنند (مانند بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف [ESBLs]) هم اکنون در *اشریشیاکلی*، *کلبسیلا* و *پروتئوس* گسترش پیدا کرده است. در حالیکه استفاده از کارباپنم‌ها (برای مثال، ایمی‌پنم، مروپنم، ارتاپنم) روش اصلی درمان بود، اخیراً جداسازی باکتریهای تولیدکننده کارباپنماز، استفاده تجربی از کارباپنم‌ها و همه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام دیگر را برای بسیاری از مناطق جهان محدود ساخته است. به طور کلی، **مقاومت آنتی‌بیوتیکی** در عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان نسبت به عفونت‌های اکتسابی از جامعه رایج‌تر می‌باشد. درمان آنتی بیوتیکی برای برخی ار عفونت‌ها توصیه نمی‌شود. برای مثال تسکین علائم بیماری و نه درمان آنتی‌بیوتیکی معمولا برای بیماران مبتلا به اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین شیگا (STEC) و گاستروانتریت سالمونلا (*Salmonella* Gastroenteritis) توصیه می‌شود زیرا آنتی بیوتیک‌ها می‌توانند دوره ناقل بودن فرد و خطر ایجاد عوارض ثانویه (مانند سندروم اورمی همولیتیک (HUS) ناشی از عفونت‌های STEC در کودکان) را افزایش دهند. درمان عفونت‌های ناشی از سالمونلا تایفی و سایر عفونت‌های ناشی از سالمونلا منجر به افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی مانند فلوروکینولون‌ها شده که درمان را با مشکل مواجه نموده است.

پیشگیری از ابتلا به عفونت‌های انتروباکتریاسه مشکل است، زیرا این ارگانیسم‌ها بخش عمده جمعیت میکروبی اندوجنوس بدن می‌باشند. با این وجود، باید برخی از فاکتورهای خطر برای این عفونت‌ها دوری کرد. این ملاحظات شامل محدود نمودن استفاده بی رویه از آنتی بیوتیک‌ها که موجب بروز باکتری‌های مقاوم می‌گردند، محدود نمودن انجام روش‌های تشخیصی و یا درمانی که

موجب آسیب به سدهای مخاطی بدن شده و هیچگونه پیشگیری آنتی بیوتیکی هم قبل ازآن لحاظ نشده و متوقف نمودن استفاده از کتترهای ادراری می‌باشد. متاسفانه، اکثر این فاکتورها در بیمارانی که بیشتر در معرض خطر هستند (مانند بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی که به مدت طولانی در بیمارستان بستری بوده اند) وجود دارند.

از نظر تئوری، کنترل عفونت اگزوجنوس انتروباکتریاسیه آسانتر می‌باشد. به عنوان مثال منبع عفونت‌های ناشی از ارگانیسم‌هایی نظیر سالمونلا کاملا شناخته شده است. با این وجود، این باکتری‌ها در همه جا به ویژه تخم‌مرغ‌ها و طیور وجود دارند. بنابراین کنترل این عفونت‌ها مشکل می‌باشد به جز اینکه مراقبت لازم در مورد تهیه غذا و سرد کردن چنین غذاهایی به کار گرفته شود. ارگانیسم‌های شیگلا غالبا به کودکان کم سن و سال منتقل می‌گردند، اما قطع روند انتقال مدفوع-دست- دهان مسئول انتشار عفونت در جمعیت، مشکل است. شیوع این عفونت‌ها به طور موثر تنها از طریق آموزش، فراهم سازی روش‌های کنترل عفونت مناسب (مثلا شستن دست‌ها، دفع صحیح کهنه بچه و لباس‌های آلوده) در مکان‌هایی که این آلودگی به طور تیپیک اتفاق می‌افتد، قابل پیشگیری و کنترل است.

دیگر واکسنی برای *یرسینیا پستیس* در دسترس نمی‌باشد، اگرچه این احتمال که این ارگانیسم در برابر نور تغییر می‌کند سبب این نگرانی شده که این ارگانیسم می‌تواند به وسیله بیوتروریست‌ها (Bioterrorists) مورد استفاده قرار گیرد. دو واکسن برای سالمونلا تایفی وجود دارد: یک واکسن زنده ضعیف شده خوراکی (Oral Live Attenuated Vaccine) و یک واکسن پلی ساکارید کپسولی Vi (Vi Capsular Polysaccharide Vaccine) می‌باشد. هر دو واکسن ۴۰ تا ۷۰ درصد دریافت‌کنندگان را محافظت می‌کند. واکسیناسیون برای مسافرانی که به مناطق اندمیک بیماری در جهان (مانند آفریقا، آسیا، آمریکای لاتین) مسافرت می‌کنند توصیه می‌شود. واکسن کپسولی Vi می‌تواند به صورت یک دوز تنها تجویز شود اما واکسن زنده ضعیف‌شده باید در ۴ دوز در طی یک دوره یک هفته‌ای تجویز شود. برای توصیه‌های جدیدتر به وب سایت CDC (www.cdc.gov) مراجعه نمایید.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

یک خانم ۲۵ ساله که قبلا سالم بوده برای ارزیابی اسهال خونی و درد شکمی منتشر که ۲۴ ساعت از آغاز آن گذشته بود، به اورژانس مراجعه کرده است. وی از تهوع شکایت داشته و دوبار نیز استفراغ کرده است. سابقه التهاب روده ای، اسهال قبلی و تماس با افراد مبتلا به اسهال نداشته است. علائم بیماری از ۲۴ ساعت پس از خوردن همبرگر با پخت ناکافی در یک رستوران غذاهای آماده شروع شده است. آزمایش از رکتوم مدفوع آبکی همراه با رگه‌های خون را نشان داد. در سیگموئیدسکوپی اریتمای مخاطی منتشر و پتشی همراه با اگزودای بدون زخم یا غشاء کاذب وجود داشت.

۱. نام چهار جنس مربوط به خانواده انتروباکتریاسیه که می‌توانند عامل بیماری گاستروانتریت شوند و نام دو جنسی را که می‌توانند عامل کولیت هموراژیک باشند را بیان کنید؟

۲. کدام فاکتور ویرولانس در ارتباط با این بیماری بوده است؟

۳. نام پنج گروه از اشریشیاکلی که می‌توانند باعث گاستروانتریت شوند را نام ببرید. خصوصیات هر کدام را عنوان کنید؟

۴. چهار شکل از عفونت سالمونلایی کدامند؟

۵. تفاوت بین بیماری ناشی از سالمونلا تایفی و شیگلا سونئی چیست؟

۶. اپیدمیولوژی دو شکل از بیماری ناشی از یرسینیا پستیس را شرح دهید؟

پاسخ‌ها

۱. عفونت‌های معدی- روده‌ای با اشریشیاکلی، سالمونلا، شیگلا و یرسینیا در ارتباط می‌باشند. اشریشیاکلی و شیگلا می‌توانند باعث کولیت هموراژیک شوند.

۲. STEC و *شیگلا دیسانتریه*، توکسین شیگا که یک اگزوتوکسین A-B تولید می‌کنند. ۵ زیر واحد B در مولکول توکسین به گلیکولیپیدهای خاص سلول میزبان (Gb3) می‌چسبند. غلظت بالایی از رسپتورها در پرزهای روده و سلولهای اندوتلیال کلیه وجود دارند. زیر واحد A وارد می‌شود و به دو مولکول شکسته می‌شود، یک زیرواحد به 28S rRNA می‌چسبد و سنتز پروتئین را مختل می‌کند. یک عارضه جدی این بیماری، HUS است. در این حالت، سلولهای اندوتلیال گلومرولی تخریب می‌شوند. صدمه به سلولهای اندوتلیال باعث فعال شدن پلاکت‌ها و رسوب ترومبین می‌گردد. این شرایط موجب کاهش فیلتراسیون گلومرولی و نقص حاد کلیوی می‌شود.

۳. اشریشیاکلی به طرق مختلف باعث گاستروانتریت می‌گردد. STEC در بالا توصیف شد. ETEC دو کلاس از انتروکسین‌ها را تولید می‌کند: توکسین های حساس به حرارت (LT-I و LT-II) و توکسین‌های مقاوم به حرارت (STa و STb). این توکسین‌ها منجر به افزایش cAMP و cGMP می‌گردند و متعاقب آن افزایش ترشح مایعات صورت می‌گیرد (یعنی اسهال آبکی). EPEC به سلولهای اپیتلیال روده کوچک چسبیده و منجر به از بین رفتن میکروویلی‌ها می‌شود (پاتولوژی A/E EAEC) همچنین بوسیله آگلوتیناسیون اپیتلیوم روده کوچک باعث اسهال آبکی می‌گردد. EIEC به اپیتلیوم کولون تهاجم می‌کند و آنرا از بین می‌برد. بیماری اولیه از طریق اسهال آبکی مشخص می‌شود، اما این حالت می‌تواند به سمت زخم کولون و فرم دیسانتری بیماری (تب، کرامپ شکمی، خون و لکوسیت‌ها در مدفوع) پیشرفت نماید.

۴. عفونت‌های *سالمونلا* منجر به حاملین بدون علامت، گاستروانتریت، سپتی‌سمی، یا تب روده‌ای (تب تیفوئید یا پاراتیفوئید) می‌شود.

۵. بیماری ناشی از *سالمونلا* تیفی بدنبال بلعیدن ارگانیسم شروع می‌شود. باکتریها از سلولهای پوششی روده‌ها عبور می‌کنند و بوسیله ماکروفاژها احاطه می‌شوند. پس از آن باکتریها به کبد، طحال و مغز استخوان انتقال می‌یابند و در آنجا می‌توانند در ماکروفاژها تکثیر کنند. ۲ هفته پس از شروع عفونت، بیماران دچار تب همراه با شکایات غیراختصاصی از سردرد، درد عضلانی، ضعف و بی‌اشتهایی می‌شوند. سپس باکتری‌ها می‌توانند از کبد و کیسه صفرا انتشار یابند و سپس وارد روده شده و در این مکان قادر خواهند بود بیماری روده‌ای را توسعه دهند. عفونت شیگلا سونئی بطور تیپیک محدود به روده است و در آنجا باکتری‌ها به سلول‌های M موجود در پلاک‌های پایر متصل می‌شوند. باکتریها تکثیر داخل سلولی را شروع می‌کنند و بطور مستقیم از سلولی به سلول دیگر انتشار می‌یابند. با مرگ سلول‌های آلوده میزبان، یکپارچگی روده بی‌ثبات شده و منجر به از بین رفتن موضعی بافت و کولیت هموراژیک می‌گردد.

۶. دو فرم از عفونت‌های *یرسینیا پستیس* شناسایی شده است: طاعون جنگلی و طاعون شهری. در طاعون جنگلی، بیماری در سنجاب‌ها، خرگوش‌ها، رت‌ها، و برخی حیوانات اهلی ایجاد می‌شود. عفونت در حیوانات مخزن از طریق حاملین ککی انتشار می‌یابد، و از بین بردن این فرم از طاعون مشکل و حتی غیرممکن است. انسانها میزبان تصادفی هستند و زمانی که حیوانات عفونی در تماس نزدیک با انسانها هستند، یک کک آلوده فرد را می‌گزد و عفونت در انسان ایجاد می‌گردد. طاعون شهری در جمعیت‌های رت‌های نگهداری می‌شود و از طریق گزش کک در بین رت‌ها یا بین رت‌ها و انسانها انتشار می‌یابد. تدابیر کنترلی جوندگان در شهرها می‌تواند این فرم از بیماری را کنترل کنند.

فصل
۲۳
ویبریو و باکتری‌های وابسته

خانمی ۶۷ ساله که در لویزیانا زندگی می‌کند ۲ روز پس از مصرف خرچنگ دچار اسهال آبکی شدیدی شد. او با علائم کاهش فشار و کاهش ضربان قلب (برادی کاردی) به بخش مراقبت ویژه بیمارستان محل مراجعه کرد. او پس از اینکه میزان زیادی مایع (حدود ۲۲ لیتر مایع در طی ۲۴ ساعت) از دست داده بود دوباره به هوش آمد. در کشت‌های مدفوع ویبریوکلرا O1 بیوتیپ التور سروتایپ اینابا رشد کرد و درمان با داکسی سایکلین داخل وریدی آغاز گردید. با گذشت یک هفته اسهال او برطرف شد و بهبودی او عادی بود.

۱. **ویبریو و آئروموناس باسیل‌های گرم منفی با اهمیتی هستند که باعث بیماری‌های مهم روده‌ای و عفونت‌های زخم می‌شوند، کدام خصوصیات این جنس‌ها با انتروباکتریاسیه مشترک است و چگونه می‌توان آنها را از خانواده انتروباکتریاسیه افتراق داد؟**
۲. **چگونه سویه‌های خاصی از ویبریوکلرا، ایجاد وبا می‌کنند و کدام ارگانیسم‌های دیگر چنین فاکتورهای بیماریزایی دارند؟**
۳. **ویبریو وولنیفیکوس کدام بیماری‌ها را ایجاد می‌کند و چه کسی در بیشترین معرض خطر بیماری شدید می‌باشد؟**
۴. **چه بیماری‌هایی با آئروموناس مرتبط هستند؟**

پاسخ‌ها

۱. انتروباکتریاسیه، ویبریو و آئروموناس، باسیل‌های گرم منفی هستند که می‌توانند در انواعی از محیط‌های کشت بصورت هوازی و بی‌هوازی (بی‌هوازی اختیاری) رشد کنند و می‌توانند بسیاری از کربوهیدرات‌های مختلف را تخمیر کنند. برخلاف انتروباکتریاسیه، ویبریو و آئروموناس دارای یک فلاژل قطبی برای حرکت (بطور معمول جهت شناسایی استفاده نمی‌شود) و اکسیداز مثبت (به سهولت توسط تست‌های نقطه‌ای اندازه‌گیری می‌شود) هستند.
۲. ویبریوکلرا سروگروه O1 و O139 توکسین کلرا تولید می‌کنند که دارای ۵ زیرواحد B است که باعث اتصال به رسپتورهای سلولهای اپیتلیال روده می‌شود و یک زیر واحد A دارد که وارد سلول شده و با پروتئین‌های G (کنترل‌کننده آدنیلات سیکلاز) واکنش می‌دهد و منجر به تبدیل ATP به AMP حلقوی می شود، در نتیجه باعث افزایش ترشح آب و الکترولیت‌ها می‌گردد. اشریشیاکلی انتروتوکسین حساس به حرارت تولید می‌کند (اشریشیاکلی انتروتوکسینوژنیک [ETEC]) که این توکسین از لحاظ مورفولوژی و عملکرد مشابه توکسین کلرا است.
۳. ویبریو وولنیفیکوس عفونت‌های زخم و سپتی سمی ایجاد می‌کند که مخصوصاً در افراد مبتلا به بیماریهای زمینه‌ای کبدی، با میزان بالای مرگ و میر مرتبط است.
۴. آئروموناس باعث سه شکل از بیماری می‌شود: بیماری اسهالی در افراد سالم، عفونت‌های زخم مرتبط با تروما، بیماری سیستمیک فرصت‌طلب در افراد دچار ضعف سیستم ایمنی.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

ویبریوکلرا

کلمات کلیدی

سروگروه O1، کلرا، توکسین کلرا، صدف دریایی، گاستروانتریت.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی خمیده هستند.
- تخمیرکننده، بی‌هوازی اختیاری، نیازمند به نمک جهت رشد.
- سویه‌ها به بیش از ۲۰۰ سروگروه (آنتی‌ژن‌های دیواره سلولی O) تقسیم‌بندی می‌شوند.
- ویبریوکلرا سروگروه O1 به سروتیپ‌ها (اینابا، اوگاوا، هیکوجیما) و بیوتیپ‌ها (کلاسیک، التور) نیز تقسیم‌بندی می‌شوند.
- بیماری به وسیله توکسین کلرا (توکسین A-B کمپلکس) و پیلی هم تنظیم با پیلی واسطه‌گری می‌شود.

اپیدمیولوژی

- سروتیپ O1 مسئول پاندمی‌های بزرگ (اپیدمی‌های جهانی) بوده و همراه با مرگ و میر عمده‌ای در کشورهای در حال توسعه است، O139 می‌تواند بیماری‌های مشابهی ایجاد نماید.
- ارگانیسم در محیط‌های آبی شور رودخانه و دریا در سراسر جهان (شامل سواحل ایالات متحده آمریکا) یافت می‌شود، مرتبط با صدف دریایی سخت‌پوست می‌باشد.
- ارگانیسم می‌تواند آزادانه در آب تکثیر پیدا کند.
- سطوح باکتریایی در آب‌های آلوده در طی ماه‌های گرم افزایش می‌یابد.
- عمدتاً از طریق مصرف آب تازه آلوده‌شده گسترش می‌یابد.
- گسترش مستقیم فرد به فرد نادر است زیرا دوز عفونی بالا است، از آنجایی که اغلب ارگانیسم‌ها توسط اسیدهای معدی کشته می‌شوند دوز عفونی بالا است.

بیماری‌ها

- عفونت می‌تواند از کلونیزاسیون بدون علامت یا اسهال ملایم تا اسهال شدید به سرعت کشنده گستردگی داشته باشد.

تشخیص

- آزمایش میکروسکوپی مدفوع می‌تواند در عفونت‌های حاد در مکان‌های اپیدمیک بیماری مفید باشد اما با پیشرفت بیماری به سرعت منفی می‌گردد.
- ایمونواسی‌ها برای توکسین کلرا یا لیپوساکاریدهای O1 و O139 می‌توانند مفید باشند اگرچه اجرای آنالتیکی آزمایش‌ها کاملاً متغیر است.
- تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک مولتی پلکس می‌توانند برای شناسایی بسیاری از پاتوژن‌های روده‌ای (باکتری‌ها، ویروس‌ها، و انگل‌ها) استفاده شده و تست‌های تشخیصی انتخابی هستند.
- کشت باید در ابتدای دوره بیماری با نمونه‌های مدفوعی تازه نگهداری‌شده در pH خنثی یا قلیایی انجام شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- جایگزینی مایع و الکترولیت بسیار مهم هستند.
- آنتی‌بیوتیک‌ها (مثلاً آزیترومایسین) میزان باکتری و تولید اگزوتوکسین و همچنین طول دوره اسهال را کاهش می‌دهد.
- افزایش بهداشت برای کنترل بیماری حیاتی است.
- ترکیبی از واکسن‌های دیواره سلولی غیرفعال شده و زیر واحد B توکسین کلرا محافظت و ایمنی گروهی محدودی ایجاد می‌کنند.

ویبریو پارا همولیتیکوس

کلمات کلیدی

همولیزین کاناگاوا، صدف دریایی، گاستروانتریت.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی خمیده هستند.
- تخمیرکننده، بی‌هوازی اختیاری، نیازمند به نمک جهت رشد.
- تولید همولیزین مستقیم مقاوم به حرارت (همولیزین کاناگاوا) می‌کند که مرتبط با سویه‌های بیماریزا است.

اپیدمیولوژی

- ارگانیسم در محیط‌های آب شور رودخانه و دریا یافت می‌شود.
- بیماری مرتبط با مصرف صدف دریایی خام آلوده است.
- شایع‌ترین عامل گاستروانتریت باکتریایی در ژاپن و جنوب شرقی آسیا است.
- شایع‌ترین عامل گاستروانتریت مرتبط با غذای دریایی در ایالات متحده آمریکا است.

بیماری‌ها

- اغلب عفونت‌های علامت‌دار اسهال خود محدود شونده است.

تشخیص

- همانند ویبریوکلرا کشت باید انجام شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- بیماری خود محدود شونده است اگرچه آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند طول دوره علائم و از دست دادن مایع را کاهش دهند.
- بیماری به وسیله پختن مناسب صدف دریایی پیشگیری می‌شود.
- واکسن در دسترس نیست.

ویبریو وولنیفیکوس

کلمات کلیدی

سپتی‌سمی، عفونت‌های زخم، بیماری کبدی.

بیولوژی و بیماریزایی
- باسیل‌های گرم منفی خمیده هستند.
- تخمیرکننده، بی‌هوازی اختیاری، نیازمند به نمک برای رشد.
- بیماریزایی با وجود کپسول پلی‌ساکاریدی و آنزیم‌های هیدرولیتیک مرتبط است.

اپیدمیولوژی
- عفونت با تماس زخم با آب شور آلوده یا مصرف صدف دریایی که به صورت نامناسب تهیه شده است مرتبط می‌باشد.

بیماری‌ها
- مرگ و میر بالا با سپتی‌سمی اولیه و عفونت‌های زخم مرتبط است و عمدتاً در بیماران دارای بیماری کبدی زمینه‌ای رخ می‌دهد.

تشخیص
- کشت زخم‌ها و خون انجام می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل
- بیماری‌های تهدیدکننده حیات هستند که باید سریعا با آنتی‌بیوتیک‌ها درمان شوند.
- مینوسایکلین یا داکسی‌سایکلین به همراه سفتریاکسون یا سفوتاکسیم درمان انتخابی است.
- واکسن در دسترس نیست.

جنس‌های ویبریو و آئروموناس دومین گروه اصلی از **باسیل‌های گرم منفی**، **بی‌هوازی اختیاری** و **تخمیرکننده** هستند. زمانی این ارگانیسم‌ها با یکدیگر در خانواده ویبریوناسیه دسته بندی می‌شدند و به واسطه **واکنش اکسیداز مثبت** (Positive Oxidase Reaction) و وجود **فلاژل‌های قطبی** (Polar Flagella) از خانواده انتروباکتریاسیه جدا گشتند. همچنین این ارگانیسم‌ها را به دلیل اینکه عمدتا در آب یافت می‌شوند و عامل بیماری گوارشی به شمار می‌آیند با همدیگر در یک دسته قرار می‌دهند. با این وجود، بر اساس توالی‌یابی دی‌اُکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) مشخص شد که این جنس‌ها ارتباطی خیلی کمی با هم داشته و هر کدام از آن‌ها متعلق به خانواده‌های جداگانه‌ای می‌باشند. امروزه *ویبریو* و *آئروموناس* به ترتیب در خانواده‌های ویبریوناسیه (Vibrionaceae) و آئروموناداسیه (Aeromonadaceae) طبقه بندی می‌شوند (جدول ۱-۲۳). علیرغم سازماندهی مجدد در تاکسونومی، بهتر است این باکتری‌ها را به دلیل اپیدمیولوژی و طیف بیماریزایی مشابه با هم در نظر بگیریم.

ویبریو

جنس *ویبریو* در طی سال‌های اخیر متحمل تغییرات متعددی بوده است و تعدادی از گونه‌های کمتر شایع، شناسایی شده و یا مجددا طبقه بندی شده‌اند. امروزه جنس ویبریو شامل بیش از ۱۵۰ گونه و زیرگونه از **باسیل‌های خمیده (Curved Rods)** است. تعدادی از گونه‌ها با بیماری‌های انسانی ارتباط دارند، اما سه گونه آن به طور ویژه پاتوژن‌های بسیار مهمی برای انسان هستند (جدول ۲-۲۳): **ویبریو کلرا**، **ویبریو پاراهمولیتیکوس** و **ویبریو وولنیفیکوس**.

فیزیولوژی و ساختار

گونه‌های ویبریو می‌توانند در انواع مختلفی از محیط‌های ساده و در طیف دمایی وسیع (از ۱۴ تا ۴۰ درجه سانتی‌گراد) رشد کنند. همه گونه‌های *ویبریو* **جهت رشد نیاز به کلرید سدیم** (NaCl) دارند. ویبریو کلرا می‌تواند در غیاب نمک روی اغلب محیط‌ها رشد کند، در حالیکه بیشتر گونه‌های دیگر (گونه‌های هالوفیل [نمک دوست]) به نمک اضافه شده احتیاج دارند. ویبریوها می‌توانند طیف وسیعی از pH (مثلاً pH برابر ۶/۵ تا ۹) را تحمل کنند، اما به **اسیدهای معده حساس** می‌باشند. اگر تولید اسید معده کم شود یا خنثی شود، بیماران نسبت به عفونت‌های *ویبریو* حساس‌تر خواهند شد.

اغلب ویبریوها **فلاژل قطبی** (برای حرکت مهم است) و همچنین پیلی‌های مختلفی دارند که جهت بیماریزایی با اهمیت هستند (برای مثال، سویه‌های

جدول ۱–۲۳. گونه‌های مهم ویبریو و آئروموناس

ارگانیسم	ریشه تاریخی
ویبریو (*Vibrio*)	*vibrio* یعنی حرکت سریع یا جنبش داشتن (حرکت سریع ناشی از فلاژل‌های قطبی).
ویبریو کلرا (*V. cholerae*)	*cholera* یعنی وبا یا یک بیمار روده ای.
ویبریو پاراهمولیتیکوس (*V. parahaemolyticus*)	*para* یعنی در اطراف، *haema* یعنی خون، *lyticus* به معنی حل کننده (لیز کننده خون؛ سویه‌های توکسین کاناگاوا مثبت، همولیتیک هستند).
ویبریو ولنیفیکوس (*V. vulnificus*)	*vulnificus* یعنی عفونی کننده زخم‌ها (در ارتباط با عفونت‌های بارز در زخم می‌باشد).
آئروموناس (*Aeromonas*)	*aero* یعنی گاز یا هوا، *monas* یعنی تک یا واحد (باکتری‌های ایجاد کننده گاز).
آئروموناس کاویه (*A. caviae*)	*cavia* به معنی خوکچه هندی (اولین بار از خوکچه هندی جداسازی شد).
آئروموناس هیدروفیلا (*A. hydrophila*)	*hydro* یعنی آب، *philia* یعنی دوستدار و علاقه مند (آب دوست).
آئروموناس ورونی (*A. veronii*)	*veron* به افتخار باکتریولوژیست کاشف آن یعنی Veron نامگذاری گردید.

اپیدمیک ویبریو کلرا، دارای **پیلی‌های هم تنظیم با توکسین (Toxin co-regulated Pilus [TCP])** می‌باشند). ساختار دیواره سلولی ویبریوها نیز با اهمیت می‌باشد. تمامی سویه‌ها دارای **لیپوپلی ساکاریدهایی** هستند که از لیپید A (اندوتوکسین)، پلی ساکارید مرکزی و زنجیره جانبی پلی ساکارید O تشکیل شده است. پلی ساکارید O (O Polysaccharide) جهت تقسیم بندی گونه‌های ویبریو به **سروگروه‌ها (Serogroups)** استفاده می‌شود: بیش از ۲۰۰ سروگروه از ویبریو کلرا بعلاوه سروگروه‌های متعددی از ویبریو وولنیفیکوس و ویبریو پاراهمولیتیکوس وجود دارند. این شیوه طبقه بندی نسبت به طبقه بندی کلاسیک مزایای بیشتری دارد. **ویبریو کلرا**

جدول ۲–۲۳. شایع‌ترین گونه‌های ویبریو مرتبط با بیماری انسان

گونه	منبع عفونت	بیماری بالینی
ویبریو کلرا	آب و غذا	گاستروانتریت، باکتریمی
ویبریو پاراهمولیتیکوس	صدف ماهی و آب دریا	گاستروانتریت، عفونت زخم، باکتریمی
ویبریو وولنیفیکوس	صدف ماهی، آب دریا	باکتریمی، عفونت زخم

O1وO139، **توکسین کلرا (Cholera Toxin)** تولید کرده و مرتبط با اپیدمی‌هایی از وبا می‌باشند. سایر سویه‌های *ویبریو کلرا* معمولا توکسین کلرا تولید نمی‌کنند و ایجاد بیماری اپیدمیک نمی‌کنند. ویبریو کلرا سروگروه O1 به سروتیپ‌ها **اینابا (Inaba)**، **اوگاوا (Ogawa)** و **هیکوجیما (Hikojima)** و بیوتیپ‌ها (**کلاسیک [Classical]** و **التور [El Tor]**) تقسیم‌بندی می‌شوند. سویه‌ها می‌توانند بین سروتیپ اینابا و سروتیپ اوگاوا تغییر (Shift) کنند. هیکوجیما یک حالت موقتی است که در آن هر دو آنتی ژن‌های سروتیپ اینابا و اوگاوا بیان می‌شوند. از سال ۱۸۱۷ هفت پاندمی از عفونت‌های ویبریو کلرا در سراسر جهان به اثبات رسیده است. سویه‌های متعلق به بیوتیپ کلاسیک ویبریو کلرا، عامل ششمین پاندمی وبا در جهان بوده‌اند، در حالیکه سویه‌های متعلق به بیوتیپ التور ویبریو کلرا عامل هفتمین پاندمی کنونی می‌باشند.

ویبریو ولنفیکوس (*V. vulnificus*) و *ویبریو کلرا* غیر O1 (Non-O1 *V. cholerae*) **کپسول‌های پلی ساکاریدی اسیدی (Acidic Polysaccharide Capsules)** تولید می‌کنند که در ایجاد عفونت‌های منتشر با اهمیت می‌باشند. **ویبریو کلرا O1** کپسولی تولید نمی‌کند و بنابراین عفونت‌های ایجاد شده توسط این ارگانیسم محدود به روده بوده و منتشر نمی‌شوند.

ویبریو کلرا (*V. cholerae*) و ویبریو پاراهمولیتیکوس (*V. parahaemolyticus*) دارای دو کروموزوم حلقوی (Two Circular Chromosomes) هستند که هر کدام از این کروموزوم‌ها ژن‌های ضروری برای این باکتری‌ها را حمل می‌کنند. همچنین پلاسمیدهایی (Plasmids)، شامل پلاسمیدهای کد کننده مقاومت ضدمیکروبی به طور شایع

جدول ۳-۲۳. فاکتورهای بیماریزایی گونه‌های ویبریو

گونه‌ها	فاکتورهای بیماریزایی	اثرات بیولوژیکی
ویبریو کلرا	توکسین کلرا (Cholera Toxin)	افزایش ترشح آب و الکترولیت‌ها
	پیلی هم تنظیم با توکسین (Toxin Co-regulated Pilus)	محل اتصال برای CTXΦ، واسطه اتصال به سلول‌های مخاطی روده
	پروتئین کموتاکسی (Chemotaxis Protein)	فاکتور اتصالی
	انتروتوکسین فرعی کلرا (Accessory Cholera Enterotoxin)	افزایش ترشح مایعات روده
	توکسین زونولا اوکلودنس (Zonula Occludens Toxin)	افزایش نفوذپذیری روده
	نورآمینیداز (Neuraminidase)	تغییر سطح سلول جهت افزایش GM1 (GM1 مکان اتصالی برای توکسین کلرا است).
ویبریو پاراهمولیتیکوس	همولیزین کاناگاوا (Kanagawa Hemolysin)	انتروتوکسینی که باعث القاء ترشح یون کلرید (اسهال آبکی) می‌گردد.
ویبریو وولنیفیکوس	کپسول پلی ساکاریدی (Polysaccharide Capsule)	ضد فاگوسیتوز
	سیتولیزین (Cytolysins)، پروتئازها (Proteases)، کلاژناز (Collagenase)	سبب تخریب بافتی می‌گردند

در برخی گونه‌های ویبریو یافت شده است.

بیماریزایی و ایمنی

بیماریزایی *ویبریوکلرا* شامل کسب اولین توالی از ژنها شامل **پیلی هم تنظیم با توکسین (Toxin Co-regulated Pilus [TCP])** که روی ساختاری تحت عنوان **جزیره بیماریزایی ویبریو (Vibrio Pathogenicity Island [VPI-1])** قرار دارد و به دنبال آن آلودگی با **باکتریوفاژ CTXΦ (Bacteriophage CTXΦ)** که کدکننده ژن‌های دو زیر واحد **توکسین کلرا (ctxA و ctxB)** است رخ می‌دهد (جدول ۳-۲۳). این باکتریوفاژ به پیلی هم تنظیم با توکسین (Toxin co-regulated pilus [TCP]) به عنوان گیرنده سطح سلول برای باکتریوفاژ عمل کرده و به آن اجازه حرکت به درون سلول باکتری را می‌دهد و در آنجا با ژنوم ویبریو کلرا ادغام می‌گردد. همچنین لوکوس کروموزومی باکتریوفاژ لیزوژنیک حاوی دیگر فاکتورهای بیماریزایی است که شامل موارد زیر می‌باشند: ژن *ace* (*ace* gene) برای **انتروتوکسین فرعی کلرا (Accessory Cholera Enterotoxin)**، ژن *zot* (*zot* gene) برای **توکسین زونولا اوکلودنس (Zonnula Occludens Toxin)** و ژن *cep* (*cep* gene) برای **پروتئین‌های کموتاکسی (Chemotaxis Proteins)**. کپی‌های متعددی از این ژن‌ها در ویبریو کلرا O1 و O139 یافت شده‌اند و بیان آن‌ها توسط ژن‌های تنظیم کننده، تنظیم می‌گردد.

توکسین کلرا یک **مجموعه توکسینی A-B (Complex A-B Toxin)** است که از لحاظ ساختار و عملکرد شبیه انتروتوکسین حساس به حرارت (Heat-labile Enterotoxin) اشریشیا کلی می‌باشد. حلقه‌ای از ۵ زیر واحد B مشخص توکسین کلرا به گیرنده‌های گانگلیوزیدی GM_1 در روی سلول‌های اپیتلیال روده اتصال می‌یابند. بخش فعال زیر واحد A وارد سلول می‌شود و با پروتئین‌های G که آدنیلات سیکلاز را کنترل می‌کنند، واکنش می‌دهد و منجر به تبدیل کاتابولیک آدنوزین‌تری فسفات (ATP) به آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) می‌شود. این عمل موجب افزایش ترشح آب و الکترولیت‌ها می‌شود. بیماران شدیداً آلوده، در هنگام اوج بیماری در هر ساعت بیش از یک لیتر مایع از دست می‌دهند. البته از دست دادن مایعات با چنین شدتی به طور طبیعی باعث دفع ارگانیسم به خارج از مجرای گوارشی می‌شود، با این وجود، ویبریو کلرا به وسیله روش‌هایی می‌تواند به **لایه سلول‌های مخاطی (mucosal cell layer)** متصل شود: (۱) پیلی هم تنظیم با توکسین (TCP)، که به واسطه کمپلکس ژنی *tcp* کد می‌شوند و (۲) **پروتئین‌های کموتاکسی (Chemotaxis Proteins)**، که بوسیله ژن‌های *cep* کد می‌شوند. سویه‌های غیر چسبنده

توانایی ایجاد عفونت را ندارند.

در غیاب توکسین کلرا، ویبریو کلرا O1 می‌تواند از طریق فعالیت توکسین زونولا اوکلودنس و انتروتوکسین فرعی کلرا، ایجاد اسهال نماید. همانطور که از نامش پیداست، توکسین زونولا اوکلودنس (Zonnula Occludens Toxin) موجب از بین رفتن اتصالات محکم (زونولا اوکلودنس) در مخاط روده کوچک می‌شود و در نتیجه باعث افزایش نفوذپذیری روده (Intestinal Permeability) می‌گردد و تولید انتروتوکسین نیز سبب افزایش ترشح مایعات می‌شود.

بر خلاف سایر سروتیپ‌های غیر O1، ویبریو کلرا O139 دارای کمپلکس بیماریزایی مشابهی با سویه‌های O1 است. بنابراین توانایی سویه‌های O139 در اتصال به مخاط روده و تولید توکسین کلرا، عامل ایجاد اسهال آبکی مشابه با اسهال وبا می‌باشد.

اگر چه انواع مختلفی از فاکتورهای بیماریزایی در سایر گونه‌های *ویبریو* شناسایی شده است، اما مکانیسم ایجاد بیماری توسط این گونه‌ها به خوبی شناخته نشده است. اغلب سویه‌های بیماریزای ویبریو پاراهمولیتیکوس ادهسین‌ها، یک همولیزین مستقیم مقاوم به حرارت (Thermostable Direct Hemolysin [TDH]) و سیستم‌های ترشحی تیپ III که سبب حیات باکتریایی و بیان فاکتورهای بیماریزایی می‌گردند، تولید می‌کنند. (TDH تحت عنوان همولیزین کاناگاوا (Kanagawa Hemolysin) نیز نامیده می‌شود). TDH، انتروتوکسینی (Enterotoxin) است که از طریق افزایش کلسیم داخل سلولی (Intracellular Calcium) باعث القای ترشح یون کلر در سلول‌های اپیتلیال می‌شود. یکی از روش‌های مهم جهت طبقه بندی سویه‌های بیماریزا *ویبریو پاراهمولیتیکوس*، تشخیص این همولیزین می‌باشد. این همولیزین بر روی محیط بلاد آگار با خون انسان (اما نه خون گوسفند) کلونی‌های بتا همولیتیک ایجاد می‌کند. این سویه‌های بیماریزا را به عنوان کاناگاوا مثبت (Kanagawa Positive) می‌شناسند.

ویبریو وولنیفیکوس در حضور اسیدهای معدی به سرعت لیزین (Lysine) را می‌شکند و محصولات جانبی قلیایی تولید می‌نماید. علاوه براین، باکتریها قادرند از طریق القاء آپوپتوز ماکروفاژ، از پاسخ ایمنی میزبان فرار کنند و توسط بیان پلی‌ساکارید کپسولی از فاگوسیتوز جلوگیری نمایند. *ویبریو وولنیفیکوس* همچنین پروتئین‌های سطحی دارد که باعث اتصال به سلولهای میزبان شده و توکسین‌های سایتولیتیکی ترشح می‌کند که منجر به نکروز بافت می‌گردند.

اپیدمیولوژی

گونه‌های *ویبریو* شامل *ویبریو کلرا*، به طور طبیعی در خلیج دریاها (Estuarine) و محیط‌های آبی سراسر جهان رشد می‌کنند. تمام گونه‌های ویبریو می‌توانند در آب‌های آلوده با میزان نمک بالا زنده مانده و تکثیر یابند. همچنین ویبریوهای بیماریزا می‌توانند در آب‌های حاوی صدف ماهی شیتینوس [Chitinous Sellfish] (مانند صدف خوراکی، حلزون دو کفه‌ای، صدف دو کفه ای) رشد و نمو نماید که نشان دهنده وجود ارتباط بین عفونت‌های ویبریو و مصرف صدف ماهی می‌باشد. همچنین افراد آلوده فاقد علایم بالینی می‌توانند به عنوان یک مخزن مهم ارگانیسم در مناطق اندمیک بیماری، مطرح باشند.

از سال ۱۸۱۷ هفت پاندمی بزرگ وبا اتفاق افتاده است که سبب مرگ هزاران نفر و تغییرات بزرگ اجتماعی-اقتصادی گردیده است. قبل از این زمان، بیماری‌های اسپورادیک و اپیدمیک اتفاق افتاده بود، اما انتشار جهانی بیماری تنها به علت مسافرت‌های بین قاره‌ای به واسطه جنگ‌ها و تجارت‌ها امکان پذیر گردید.

هفتمین پاندمی توسط بیوتیپ التور ویبریو کلرا O1 (V. cholera O1 biotype El Tor) ایجاد شد. این پاندمی در سال ۱۹۶۱ از آسیا شروع شد و در دهه ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ به آفریقا، اروپا و اقیانوسیه گسترش یافت. در سال ۱۹۹۱، سویه پاندمیک به پرو گسترش یافت و متعاقبا باعث ایجاد بیماری در اغلب کشورهای آمریکای جنوبی و مرکزی و همچنین در ایالات متحده و کانادا گردید. دومین سویه اپیدمیک در سال ۱۹۹۲ در هند ظاهر شد و به سرعت در سرتاسر آسیا گسترش یافت. این سویه یعنی ویبریو کلرا O139 بنگال [V. cholera O139 Bengal] توکسین کلرا تولید کرده و سایر ویژگی‌های آن مشابه با ویبریو کلرا O1 می‌باشد. این سویه اولین سویه غیر O1 است که می‌تواند بیماری اپیدمیک ایجاد کند و در بالغینی که قبلا با سویه‌های O1 آلوده شده اند، بیماری ایجاد نماید (نشان دهنده عدم ایجاد ایمنی محافظت کننده بعد از عفونت می‌باشد).

تخمین زده می‌شود که سالانه ۳ تا ۵ میلیون مورد وبا و ۱۲۰۰۰۰ مرگ در جهان رخ می‌دهد. جدیدترین اپیدمی‌ها در سال ۲۰۰۴ در بنگلادش بدنبال سیل و در سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۰۹ در زیمباوه و در سال ۲۰۱۰ در هائیتی بدنبال زلزله ویران کننده اتفاق افتاد. **وبا از طریق آب و غذای آلوده** انتشار می‌یابد و از آنجایی که دوز بالایی از باکتری (مثلاً بیش از 10^8 ارگانیسم) جهت ایجاد عفونت در افراد با اسیدیته طبیعی معده نیاز است، انتشار مستقیم باکتری از شخصی به شخص دیگر غیر معمول است. در افراد فاقد اسید معده (آکلریدری) یا کاهش اسید معده (هیپوکلریدری)، دوز عفونی می‌تواند به کمتر از 10^3 تا 10^5 ارگانیسم برسد. سویه‌هایی که از بیماران دفع می‌شوند ۱۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از سویه‌های محیطی عفونی هستند، اگرچه این عفونت‌زایی بالا در طی ۲۴ ساعت پس از دفع ارگانیسم از دست خواهد رفت. از اینرو معمولا وبا در جوامع با **سطح بهداشت پایین** مشاهده می‌شود. در حقیقت یکی از نتایج پاندمی‌های وبا، پی بردن به نقش آب آلوده در انتشار بیماری و نیز نیازمند بودن جامعه به سیستم‌های بهداشتی پیشرفته جهت کنترل بیماری است. بنابراین مشاهده طغیان‌های وبا در زمان بلایای طبیعی از جمله زلزله هائیتی شگفت‌انگیز نمی‌باشد و کنترل زباله‌های بهداشتی ضروری است. توالی‌یابی DNA ژنوم‌های سویه‌های اپیدمیک به ما کمک کرده است که بفهمیم اپیدمی‌ها چگونه گسترش پیدا کرده و باقی مانده‌اند. سویه‌های ویبریوکلرا موجود در آبهای آلوده به طور تیپیک پلی‌کلونال هستند. در مقابل سویه‌های اپیدمیک مونوکلونال هستند و می‌توانند به وسیله خصوصیات بیماریزایی اختصاصی ایجاد بیماری کنند. از اینرو تماس با سویه‌هایی از ویبریوکلرا که غلظت آنها در آب ممکن است در طی فصل‌ها یا به دنبال بلای طبیعی کم و زیاد شود برای حفظ یک اپیدمی کافی نیست. تماس باید با کلون اختصاصی مسئول ایجاد بیماری باشد.

عفونت‌های ناشی از *ویبریو پاراهمولیتیکوس*، *ویبریو وولنیفیکوس* و سایر ویبریوهای بیماریزا در نتیجه مصرف غذاهای دریایی پخته شده به طور نامناسب خصوصا صدف‌های خوراکی یا تماس با آب آلوده دریا می‌باشد. **ویبریو پاراهمولیتیکوس**، شایع ترین علت گاستروانتریت باکتریال در ژاپن و جنوب شرقی آسیا است. این باکتری شایع ترین گونه ویبریو در ایجاد گاستروانتریت در ایالات متحده می‌باشد. **ویبریو وولنیفیکوس** به ندرت جداسازی می‌شود اما عامل عفونت‌های شدید زخم و بروز مرگ و میر بالا می‌باشد. ویبریو وولنیفیکوس شایع ترین علت سپتی سمی (Septicemia) ناشی از ویبریو است. گاستروانتریت ناشی از ویبریوها در تمام طول سال اتفاق می‌افتد، زیرا صدف‌های خوراکی معمولا در طول سال با میزان بالایی از ارگانیسم آلوده می‌شوند. در مقابل، سپتی سمی و عفونت‌های زخم ناشی از ویبریوها در طی ماه‌های گرم اتفاق می‌افتند، زیرا در این ماه‌ها ارگانیسم‌های موجود در آب دریا می‌توانند به میزان زیادی تکثیر یابند.

بیماری‌های بالینی

ویبریو کلرا

در اکثر افرادی که در تماس با **ویبریو کلرا O1** (*V. cholera* O1) توکسین زا هستند، عفونت‌های بدون علامت یا اسهال خود محدود شونده ایجاد می‌شود، با این وجود، در برخی از افراد اسهال‌های شدید و سریعا کشنده ایجاد می‌گردد (کادر ۱-۲۳). تظاهرات بالینی وبا حدود ۲ تا ۳ روز (می‌تواند کمتر از ۱۲ ساعت باشد) بعد از بلع باکتری‌ها آغاز می‌شود و با شروع ناگهانی اسهال آبکی و استفراغ همراه است. تب نادر است و ممکن است نشان‌دهنده عفونت ثانویه (Secondary Infection) باشد. از آنجایی که شخص مبتلا مایعات زیادی از دست می‌دهد، نمونه‌های مدفوعی به صورت رگه رگه، بی بو و بی رنگ، فاقد پروتئین و آمیخته با موکوس [**مدفوع آب برنجی (Rice-water Stools)**] می‌گردد. دفع زیاد مایعات و الکترولیت‌ها می‌تواند منجر به دهیدراتاسیون، کرامپ‌های عضلانی دردناک، اسیدوز متابولیک (در نتیجه از دست دادن بیکربنات) و شوک هیپوولمیک و هیپوکالمی (در نتیجه از دست دادن پتاسیم) گردد که با آریتمی قلب و نارسایی کلیوی همراه است. میزان مرگ و میر در بیماران درمان نشده ۷۰ درصد می‌باشد اما این میزان در بیمارانی که بلافاصله با جایگزینی مایعات و الکترولیت‌های از دسته رفته درمان می‌شوند، به کمتر از ۱ درصد می‌رسد (مورد بالینی ۱-۲۳). بیماری ناشی از **ویبریو کلرا O139 (V. cholera O139)** می‌تواند همانند بیماری ایجاد شده توسط ویبریو کلرا O1 شدید باشد. سایر سروتیپ‌های ویبریو کلرا [معمولا

کادر ۱-۲۳. خلاصه‌های بالینی ویبریو

ویبریو کلرا

وبا: با یک شروع ناگهانی از اسهال آبکی و استفراغ آغاز شده و می‌تواند به سمت اسهال شدید، اسیدوز متابولیک و هیپوکالمیا و شوک هیپوولمیک پیشرفت نماید.

گاستروانتریت: فرم خفیف‌تر بیماری اسهال بوده و می‌تواند توسط سویه‌های توکسین منفی ویبریو کلرا سروتیپ O1 و غیر O1 ایجاد شود.

ویبریو پاراهمولیتیکوس

گاستروانتریت: معمولا خود محدود شونده بوده و با یک شروع ناگهانی از اسهال آبکی، تهوع، استفراغ، دردهای شکمی، سردرد و تب با درجه پایین همراه است.

عفونت زخم: در اثر تماس با آب آلوده ایجاد می‌شود.

ویبریو ولنیفیکوس

عفونت زخم: عفونت‌هایی شدید و بالقوه کشنده‌های هستند که به وسیله اریتم، درد، تشکیل تاول، نکروز بافتی و سپتی سمی مشخص می‌شود.

ویبریو کلرا غیر O1 (V. cholera non-O1) [O1 نامیده می‌شوند] توکسین کلرا تولید نمی‌کنند و معمولا عامل اسهال‌های آبکی ملایم می‌باشند. همچنین این سویه‌ها می‌توانند باعث عفونت‌های خارج روده‌ای از قبیل سپتی سمی، به ویژه در افراد دچار بیماری کبدی یا بدخیمی‌های خونی، گردند.

ویبریو پاراهمولیتیکوس

شدت گاستروانتریت ناشی از *ویبریو پاراهمولیتیکوس* می‌تواند از یک اسهال خود محدود شونده تا یک بیماری مشابه وبا ملایم، متغیر باشد. معمولا بیماری پس از یک دوره کمون ۵ تا ۷۲ ساعته (به طور متوسط ۲۴ ساعت) با بروز ناگهانی **اسهال آبکی (Watery Diarrhea)** شروع می‌شود. در نمونه‌های مدفوعی هیچ خون یا موکوسی مشاهده نمی‌شود بجز در مواردی که بیماری شدید می‌باشد. سردرد، دردهای شکمی، تهوع، استفراغ و تب با درجه پایین برای ۷۲ ساعت یا بیشتر باقی می‌ماند. معمولا بیماران بدون بجا ماندن عارضه خاصی بهبود می‌یابند (مورد بالینی ۲-۲۳). عفونت‌های زخم حاصل از این ارگانیسم می‌تواند در افرادی که با آب آلوده دریا تماس دارند، ایجاد گردد.

ویبریو وولنیفیکوس

ویبریو وولنیفیکوس یک گونه بسیار بیماریزا *ویبریو* است که مسئول بیش از ۹۰ درصد مرگ و میرهای ناشی از ویبریوها در ایالات متحده می‌باشد. **سپتی سمی اولیه (Primary Septicemia)** بعد از مصرف صدف‌های خوراکی خام یا **عفونت‌های زخم (Wound Infection)** سریعا پیشرونده بعد از مواجهه با آب آلوده دریا، شایع‌ترین تظاهرات این باکتری هستند. در مبتلایان به سپتی سمی اولیه، شروع ناگهانی تب و لرز، استفراغ، اسهال و درد شکمی وجود دارد. در اغلب موارد ضایعات ثانویه پوستی همراه با نکروز بافتی مشاهده می‌شود. میزان مرگ و میر در مبتلایان به سپتی سمی *ویبریو وولنیفیکوس* می‌تواند ۵۰ درصد باشد (مورد بالینی ۳-۲۳). عفونت‌های زخم بوسیله تورم اولیه، اریتم و درد در ناحیه زخم مشخص می‌شوند که به دنبال آن وزیکول‌ها یا تاول‌های بزرگ ایجاد می‌گردد و سرانجام بافت نکروز شده و علایم سیستمیک مانند تب و لرز ایجاد می‌شود. میزان مرگ و میر ناشی از عفونت‌های زخم بین ۲۰ تا ۳۰ درصد است. عفونت‌های ویبریو وولنیفیکوس در مبتلایان به بیماری کبدی، بیماری خونی (هماتوپویتیک)، یا نقص کلیوی مزمن و در دریافت کنندگان داروهای سرکوب کننده ایمنی، شدیدتر می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

گونه‌های ویبریو باسیل‌های گرم منفی، خمیده و کوچک (۰/۵ تا ۱/۵ تا ۳ میکرومتر) هستند. معمولاً تعداد زیادی از ارگانیسم‌ها در مدفوع بیماران مبتلا به وبا وجود دارند، بنابراین آزمایش مستقیم میکروسکوپی نمونه‌های مدفوعی می‌تواند در تشخیص احتمالی و سریع طغیان‌های اندمیک وبا کمک‌کننده باشد. با این وجود، همانطور که بیماری پیشرفت می‌کند با از دست دادن شدید مایعات ارگانیسم‌ها رقیق شده و تعداد آنها کاهش می‌یابد و در نتیجه روش میکروسکوپی کمتر مفید است. همچنین آزمایش نمونه‌های زخم رنگ‌آمیزی شده توسط گرم ممکن است در موارد مشکوک به عفونت‌های *ویبریو وولنیفیکوس* (برای مثال تماس افراد حساس به غذای دریایی یا آب دریا) مفید باشد.

مورد بالینی ۱-۲۳. وبای ایجاد شده توسط ویبریو کلرا

هر چند وبا در آفریقا، آسیا و آمریکای لاتین انتشار دارد، *ویبریوکلرا* O1 توکسین زا همچنین در طول ساحل خلیج آمریکا اندمیک می‌باشد. بیشتر بیماری‌های گزارش شده در ایالات متحده، در مسافرانی مشاهده می‌شود که به کشورهایی که دارای طغیان فعال وبا در جامعه شان هستند، سفر می‌کنند. با این وجود، بعد از طوفان کاترینا و طوفان ریتا، شرایط غیر بهداشتی در جوامع ساحلی نزدیک خلیج، خطر وبا را افزایش داد، به طوری که در گزارش زیر نشان داده می‌شود. سه هفته بعد از آسیب وسیع در جنوب شرقی لوئیزانا توسط طوفان کاترینا، یک مرد ۴۳ ساله به همراه همسر ۴۶ سال‌هاش دچار اسهال شدند. در حالی که زن، تنها اسهال خفیفی داشت، مرد یک روز بعد با علایم بالینی مانند تب، درد عضلات، تهوع، استفراغ، دردهای شکمی، اسهال شدید و دهیدراتاسیون در بیمارستان بستری شد. او سریعا دچار نقص کامل عملکرد کلیوی و تنفسی و نارسایی قلبی شد. سرانجام این فرد توسط درمان آنتی بیوتیکی و جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها سلامتی خود را بازیافت. ویبریو کلرا O1 توکسین‌زا، سروتیپ اینابا، بیوتیپ التور، در بیمارستان از نمونه مدفوعی هر دو بیمار جداسازی شد. ایزوله‌ها از همدیگر و از دیگر ایزوله‌هایی که قبلا با اسهال ساحل خلیج ارتباط داشتند توسط ژل الکتروفورز در میدان ضربانداز (PFGE) غیرقابل تشخیص بودند. این مورد پیشرفت سریع وبا در نتیجه اسهال شدید و دهیدراسیون را شرح می‌دهد و نیاز به درمان به وسیله جایگزینی آب از دست رفته است و مرتبط با از بین رفتن اصول پایه‌ای سلامت ملی به دنبال یک بلای طبیعی می‌باشد.

ایمونواسی‌ها

ایمونواسی‌ها برای شناسایی توکسین کلرا یا لیپوپلی‌ساکاریدهای O1 و O139 جهت تشخیص نواحی اندمیک وبا مورد استفاده قرار می‌گیرند. این تست‌ها دارای حساسیت (۹۷ درصد) و اختصاصیت متغیری هستند و با پیشرفت بیماری ارزش آنها کاهش می‌یابد زیرا ارگانیسم‌های کمتری در نمونه‌های بالینی وجود دارند.

تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک

تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک تجاری در حال حاضر بطور وسیع برای تشخیص عفونت‌های روده‌ای استفاده می‌شوند زیرا آنها سریع هستند و حساسیت بالایی در مقایسه با تست‌های جایگزین دارند. اغلب این تست‌ها

مورد بالینی ۲-۲۳. بیماری ناشی از ویبریو پاراهمولیتیکوس

در سال ۲۰۰۵ یکی از شناخته‌ترین طغیان‌های *ویبریو پاراهمولیتیکوس* در ایالات متحده گزارش شد. در ۱۹ ژوئیه، اداره اپیدمیولوژی نوادا، جداسازی ویبریو پاراهمولیتیکوس را از شخصی که یک روز بعد از خوردن صدف خوراکی در کشتی مسافرتی آلاسکا دچار گاستروانتریت شده بود را گزارش کرد. تحقیقات اپیدمیولوژیک نشان داد که ۶۲ نفر (۲۹ درصد میزان تهاجم) به دنبال مصرف یک عدد صدف خوراکی خام دچار گاستروانتریت شدند. افراد بیمار علاوه بر اسهال آبکی علایم دیگری شامل درد شکمی (۸۲ درصد)، لرز (۴۴ درصد)، درد عضلانی (۳۶ درصد)، سر درد (۳۲ درصد) و استفراغ (۲۹ درصد) داشتند که این علایم به مدت ۵ روز پایدار بود. اما هیچ یک از این افراد نیازی به بستری شدن در بیمارستان نداشتند. همه صدف‌های خوراکی از یک مزرعه برداشت شده بودند که دمای آب در این مزرعه در ماه‌های ژوئیه و آگوست مابین ۱۶/۶ تا ۱۷/۴ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. آب با دمای بیش از ۱۵ درجه سانتی‌گراد جهت رشد ویبریو پاراهمولیتیکوس مناسب می‌باشد. از زمان ۱۹۹۷، دمای آب مزارع کشت صدف به طور متوسط به میزان ۰/۲۱ درجه سانتی‌گراد افزایش یافته است و امروزه به طور ثابتی بیش از ۱۵ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. به دلیل گرمای فصلی، طیف *ویبریو پاراهمولیتیکوس* و بیماری‌های گوارشی مرتبط با آن به طور وسیعی گسترش یافته است.

تست‌های مولتی‌پلکس هستند و امکان شناسایی چندین پاتوژن روده‌ای باکتریایی، ویروسی و انگلی را فراهم می‌سازند. این تست‌ها به سرعت از لحاظ تشخیصی برای عفونت‌های روده‌ای استانداردسازی می‌شوند.

کشت

ارگانیسم‌های ویبریو به طور ضعیفی در محیط‌های اسیدی یا خشک زنده می‌مانند. نمونه‌ها باید در اوایل بیماری جمع‌آوری شوند و سریعا در محیط کشت تلقیح گردند. اگر در کشت باکتری تاخیر ایجاد شود باید نمونه‌ها را در محیط انتقالی کری بلایر (Cary-Blair Transport Medium) قرار داده و آن‌ها را در یخچال نگهداری کرد. ویبریوها در سالین گلیسرول بافری (Buffered Glycerol-saline) که یک محیط انتقالی مورد استفاده برای اغلب پاتوژن‌های روده‌ای می‌باشد، به میزان اندکی زنده می‌مانند.

مورد بالینی ۳-۲۳. سپتی سمی ایجاد شده توسط ویبریو وولنیفیکوس

سپتی سمی و عفونت‌های زخم به دنبال مواجهه با ویبریو وولنیفیکوس ایجاد میگردند. مورد بالینی زیر، خصوصیات تیپیک این بیماری‌ها را نشان می‌دهد. در یک مرد ۳۸ ساله با سابقه الکلیسم و دیابت وابسته به انسولین، ۳ روز بعد از خوردن صدف‌های خام علایم بالینی شامل تب، لرز، تهوع، درد عضلانی ایجاد شد. او روز بعد با تب بالا و دو ضایعه نکروتیک در ساق پای چپ در بیمارستان بستری شد. تشخیص بالینی مبنی بر وجود سپتی سمی داده شد و بیمار به بخش مراقبت‌های ویژه انتقال یافت. درمان آنتی بیوتیکی آغاز شد و در دومین روز بستری شدن بیمار، ویبریو وولنیفیکوس از نمونه‌های خونی که در روز پذیرش جمع‌آوری شده بود، جداسازی گردید. علیرغم اقدامات پزشکی بسیار، وضعیت بیمار در حال زوال بود و در سومین روز بستری شدن فوت کرد. این مورد بالینی، پیشرفت سریع و کشنده بیماری *ویبریو وولنیفیکوس* و فاکتورهای خطر ناشی از خوردن صدف ماهی خام (به ویژه در افراد دارای بیماری کبدی) را نشان می‌دهد. اگر این فرد از طریق زخم سطحی آلوده شده با ویبریو وولنیفیکوس تماس پیدا کرده باشد بیماری با پیشرفت مشابه دیده می‌شود.

ویبریوها در اغلب محیط‌های مورد استفاده در آزمایشگاه‌ها جهت کشت مدفوع و زخم شامل بلاد آگار و مک کانکی آگار می‌توانند رشد کنند. همچنین از آگار انتخابی اختصاصی برای ویبریوها [مثلاً، تیوسولفات سیترات بایل سالت ساکارز آگار (Thiosulfate Citrate Bile Salts Sucrose [TCBS]) و نیز براث غنی شده (مانند آلکالین پپتون براث (Alkaline Peptone Broth) با pH=۸/۶) می‌توان برای جداسازی ویبریوها از نمونه‌های حاوی مخلوطی از ارگانیسم‌ها (مانند مدفوع) استفاده نمود. ایزوله‌ها از طریق تست‌های بیوشیمیایی انتخابی، شناسایی می‌شوند و با استفاده از آنتی سرم‌های پلی والان، می‌توان سروتیپ‌ها را مشخص نمود. در تست‌هایی که برای شناسایی ویبریوهای هالوفیل استفاده می‌شوند (تست‌های بیوشیمیایی)، باید ۱ درصد کلرید سدیم (1% NaCl) به محیط اضافه نماییم.

درمان، پیشگیری و کنترل

قبل از آنکه مبتلایان به وبا، به علت کاهش شدید مایعات دچار شوک هیپوولمیک شوند، باید سریعا توسط جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها درمان گردند. درمان آنتی‌بیوتیکی در درجه دوم اهمیت قرار دارد و می‌تواند تولید توکسین و علائم بالینی را کاهش داده و به وسیله ریشه‌کنی سریع‌تر ارگانیسم، انتقال را کاهش دهد. هم اکنون یک تک دوز آزیترومایسین (Azithromycin) داروی انتخابی (Choice) برای کودکان و بالغین است، زیرا مقاومت به ماکرولیدها تقریباً ناشایع است. یک تک دوز از داکسی سایکلین یا سیپروفلوکساسین در بالغین غیرباردار می‌تواند در صورت فعال بودن در شرایط آزمایشگاهی بعنوان داروی جایگزین استفاده شود، با این وجود، مقاومت به تتراسایکلین و فلوروکینولون‌ها تقریباً شایع است.

گاستروانتریت *ویبریو پاراهمولیتیکوس* معمولا یک بیماری خود محدود شونده (Self-limited Disease) است، اما می‌توان از درمان آنتی بیوتیکی به همراه جایگزینی آب و الکترولیت‌ها جهت درمان مبتلایان به بیماری‌های شدید استفاده نمود. سپتی سمی و عفونت‌های زخم ناشی از *ویبریو وولنیفیکوس* باید سریعا توسط درمان آنتی بیوتیکی درمان شوند. ترکیبی از مینوسایکلین یا داکسی سایکلین به همراه سفتریاکسون و سفوتاکسیم ظاهرا موثرترین درمان می‌باشد.

افراد آلوده به ویبریو کلرا در طی چند روز اول از بیماری حاد، می‌توانند باکتری را به بیرون دفع کنند و این افراد، منبع مهمی برای عفونت‌های جدید هستند. اگرچه حالت ناقلیت طولانی مدت در وبا اتفاق نمی‌افتد، اما ویبریوها می‌توانند در مخازن دریایی و خلیج‌ها بصورت آزاد زندگی کنند. تنها اصلاح و بهبود سطح بهداشت می‌تواند در کنترل بیماری موثر باشد. این اصلاحات شامل مدیریت مناسب فاضلاب، استفاده از سیستم‌های تصفیه آب جهت حذف آلودگی منابع آب و اقدامات مناسب برای جلوگیری از آلودگی غذا می‌باشد.

اگرچه هیچ واکسن خوراکی وبا در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست، انواعی از واکسن‌های خوراکی کشته شده در خارج از ایالات متحده موجود می‌باشند، هر چند هیچ واکسنی محافظت طولانی‌مدت ایجاد نمی‌کند. یک واکسن کشته شده حاوی سلول‌های کامل *ویبریو کلرا* O1 همراه با زیرواحد B توکسین نوترکیب و با یا یک واکسن دو ظرفیتی کشته شده سلولهای کامل *ویبریوکلرا O1* و O139 برای محافظت کوتاه‌مدت مسافران در مجموعه‌های پرخطر

(برای مثال، تماس با آب تیمار نشـده یا مراقبت از بیماران مریض) در مناطق اندمیک جهان توصیه می‌شود. پیشگیری آنتی‌بیوتیکی در هنگام تماس با بیماران اهل خانه می‌تواند انتشـار وبا را محدود کند اما معمولاً در جوامعی که بیماری وجود دارد، تاثیری ندارد.

آئروموناس

آئروموناس یک باسـیل گرم منفی، بی‌هوازی اختیاری و تخمیرکننده اسـت که از لحاظ مورفولوژی شبیه اعضای خانواده انتروباکتریاسیه می‌باشد. همانند ویبریو، سازماندهی مجدد و گسـترده‌ای در تاکسونومی این باکتری‌ها رخ داده اسـت. تقریباً ۵۰ گونه و زیرگونه آئروموناس شناسایی شده است که بسـیاری از آن‌ها با بیماری‌های انسانی در ارتباط می‌باشـند. شـایع ترین پاتوژن‌ها عبارتند از آئروموناس هیدروفیلا (Aeromonas hydrophila)، آئروموناس کاویه (Aeromonas caviae) و آئروموناس ورونی بیووار سوبریه (A. veronii biovar sobria). این ارگانیسـم‌ها همه جا در آب شیرین و آب برکه وجود دارند.

گونه‌هـای آئروموناس باعث سـه شـکل از بیماری می‌شـوند: (۱) بیماری اسـهالی (Diarrheal Disease) در افراد سـالم، (۲) عفونت‌های زخم (Wound Infections)، و (۳) بیماری سیسـتمیک فرصت طلـب (Opportunistic Systemic Disease) در بیماران دچار نقص سیسـتم ایمنی (بویـژه افرادی که بیمـاری کبدی صفـراوی یا بدخیمی زمینه‌ای دارند). بیماری روده‌ای می‌تواند به صورت اسهال آبکی حاد، اسـهال دیسانتری که بوسیله درد شکمی شدید و وجود خون و لکوسـیت‌ها در مدفوع مشخص می‌شود و یا یک بیماری مزمن با اسـهال متناوب وجود داشته باشد. حالت ناقلیت گوارشـی در افراد آلوده مشـاهده می‌شود و بیشـترین میزان ناقلیت در ماه‌های گرم می‌باشد. بنابراین اهمیت آئروموناس‌های جدا شده از نمونه‌های روده ای، باید بر اساس علایم بالینی بیمار مشخص گردد. گاستروانتریت معمولا بعـد از خوردن آب یا غذای آلوده (مثلاً محصولات تازه، گوشـت، محصولات لبنی) رخ می‌دهـد، در حالیکه عفونت‌های زخم عمدتا بعد از مواجهه زخم‌های تروماتیک با آب آلـوده بوجود می‌آیند. یک شـکل غیـر معمول از

مـورد بالینـی ۴-۲۳. عفونت‌هـای زخـم ناشـی از آئروموناس

زالوهـای درمانـی (نظیـر *Hiruda medicinalis*) معمولا در جراحی پلاسـتیک استفاده می‌شـوند تا جریان خون را در هنگام جراحی پیوند پوسـت تحریـک کنند. زالوها خون راکد را حذف نموده و باعث تحریـک جریان یافتن خون به ناحیه پیوند پوسـت به مدت بیش از ۴۸ ساعت بعد از برداشتن زالو می‌گردد. این خونریزی (جریان یافتن خون) به واسـطه یک مهـار کننده ترومبین به نام هیرودیـن [Hirudin] (نام جنس از آن گرفته شـده اسـت) که در بـزاق زالوها وجـود دارد، صـورت می‌گیرد. آئروموناس در معـده زالوها حضور دارد و با تولید آنزیم‌های پروتئولیتیک سـبب هضم خون توسط زالوها می‌گردد. یکی از عوارض استفاده از زالوها، ایجاد عفونت‌های زخم توسـط آئروموناس می‌باشـد به طوری که در بیمار زیر نشان داده می‌شـود. یک زن ۶۲ ساله در ناحیه پیشانی دارای اپیتلیوما سـلول بازال (نوعی تومور) بود. این اپیتلیوما توسـط جراحی برداشـته شـد و توسط پیوند پوسـت، مکان جراحی پوشیده گردید. زالوهای پزشکی جهت رفع تورم در مکان پیوند استفاده شدند. زالوها را از تانک مخصوص زالوها بیرون آورده و به مدت یک سـاعت و در چهار فاصلـه مجزا بر روی زخم استفاده کردند. یازده روز بعد از جراحی اول، پیوندها عفونی به نظر می‌رسـیدند و حذف شدند (رد پیوند). کشت حاصل از این پیوندهـا، زالوها و آب موجود در تانک از نظر وجود آئروموناس مثبت بودند. سـپس بیمار با آنتی بیوتیک گوارشی درمان شد و پیوند مجدد پوست بدون استفاده از زالوها موفقیت آمیز بود.

عفونت‌های زخم ناشـی از آئروموناس در ارتباط با استفاده از زالوهای درمانی (Medicinal Leeches) اسـت که معده آن‌هـا با آئروموناس ورونـی بیووار سـوبریه (*A. veronii* biovar *sobria*) کلونیزه شده است (مورد بالینی ۴-۲۳).

اگرچـه فاکتورهای بیماریزایی بالقـوه متعددی [مانند اندوتوکسـین (Endotoxin)، همولیزین‌ها (Hemolysins) و انتروتوکسین‌های حسـاس به حرارت و مقاوم به حرارت (Heat-labile and Heat-stable Enterotoxins)] در *آئروموناس‌ها* شناسـایی شده است، اما نقش دقیق آن‌ها در ایجاد بیماری ناشناخته است.

بیماری اسـهال حاد، یک بیماری خود محدود شونده اسـت و تنها درمان حمایتی برای بیمـاران مبتلا توصیه می‌شـود. درمان ضد میکروبـی در مبتلایان به اسـهال مزمن، عفونت زخم و بیماری سیستمیک ضروری می‌باشد.

گونه‌های آئروموناس به پنی‌سیلین‌ها، اغلب سفالوسپورین‌ها و اریترومایسین مقاوم هستند. فلوروکینولون‌ها (مثلاً لووفلوکساسین، سیپروفلوکساسین) بر علیه سویه‌های جداسازی شده آئروموناس از ایالات متحده و اروپا تقریباً همواره موثر است، با این وجود، مقاومت در سویه‌های جداسازی شده از آسیا گزارش شده است. بنابراین تاثیر طولانی مدت فلوروکینولون‌ها در آینده مشخص خواهد شد. فلوروکینولون‌ها می‌توانند بصورت اولیه جهت درمان تجربی استفاده شوند، اما فعالیت آنها باید در محیط آزمایشگاه توسط تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی تائید شود.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

یک مرد ۵۷ ساله با سابقه دو روزه از اسهال آبکی و شدید در بیمارستانی در نیویورک بستری شده است. بیماری یک روز بعد از برگشت او از اکوادور آغاز شد. بیمار دچار دهیدراتاسیون شده بود و از عدم تعادل الکترولیت‌ها (اسیدوز، هیپوکالمی) رنج می‌برد. بیمار بهبودی خود را بعد از جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها جهت جبران مایعات و الکترولیت‌های از دست رفته ناشی از اسهال آبکی، بازیافت. کشت مدفوع برای ویبریو کلرا مثبت بود.

۱. علایم بالینی اختصاصی وبا کدامند؟

۲. مهمترین فاکتور بیماریزایی در بیماری وبا چیست؟ چه فاکتورهای ویرولانس دیگری در این باکتری توصیف شده‌اند؟ مکانیسم عمل این فاکتورها چگونه است؟

۳. چگونه بیمار، این عفونت را کسب می‌کند؟ چه تفاوتی در کسب این عفونت با کسب عفونت ایجاد شده توسط ویبریو پاراهمولیتیکوس یا ویبریو وولنیفیکوس وجود دارد؟

۴. چگونه می‌توان عفونت وبا را در نواحی اندمیک کنترل نمود؟

پاسخ‌ها

۱. عفونت‌های *ویبریو کلرا* از ناقلین بدون علامت تا اسهال آبکی شدید متغیر است. یک دوره تیپیک بیماری، ۲ تا ۳ روز پس از بلعیدن باکتری ایجاد می‌شود و به وسیله یک شروع ناگهانی اسهال آبکی و استفراغ مشخص می‌شود. اسهال فراوان بوده و منجر به دهیدراتاسیون، اسیدوز متابولیک و شوک هیپوولمیک (به دلیل از دست دادن پتاسیم) می‌شود. علایم می‌توانند بطور خودبخودی پس از چند روز اسهال، بهبود یابند.

۲. مهمترین فاکتور ویرولانس مسئول وبا، توکسین وبا می‌باشد (توکسین A-B). ۵ زیرواحد B در مولکول توکسین به رسپتورهای GM1 در سلولهای اپیتلیال روده متصل می‌شوند و یک سوراخ تشکیل می‌دهند که انتقال زیرواحد A را به داخل سلول تسهیل می‌کنند. زیرواحد A با پروتئین G که آدنیلات سیکلاز را کنترل می‌کند، واکنش می‌دهد و منجر به تبدیل کاتابولیک ATP به cAMP می‌شود. این حالت باعث افزایش ترشح آب و الکترولیت‌ها می‌گردد. سایر فاکتورهای ویرولانس ویبریو کلرا شامل TCP، توکسین زونولا اوکلودنس، انتروتوکسین فرعی وبا و فاکتور کلونیزاسیون می‌باشند.

۳. بیمار احتمالاً عفونت را بوسیله مصرف آب آلوده یا غذاها کسب کرده است. یک دوز عفونی بالا برای ایجاد عفونت مورد نیاز است، از اینرو بیماری اغلب به جوامعی که شرایط بهداشتی ضعیفی دارند، محدود است. عفونت با *ویبریو پارا همولیتیکوس* و *ویبریو وولنیفیکوس* اغلب بدنبال مصرف غذاهای دریایی خام یا نپخته (مخصوصاً صدف) ایجاد می‌شود.

۴. وبا در مناطق اندمیک بوسیله اصلاح بهداشت جامعه (مانند، مدیریت فاضلاب، بکارگیری سیستم‌های تصفیه جهت از بین بردن آلودگی ذخایر آب، استفاده از مراحل مناسب در پیشگیری از آلودگی غذاها) کنترل می‌شود.

فصل

۲۴

پسودوموناس و باکتری‌های وابسته

مردی ۷۰ ساله ۷ روز قبل در بخش مراقبت ویژه به دلیل کوتاه شدن شدید تنفس و دمای ۳۹ درجه سانتی گراد همراه با به وجود آمدن سرفه ترشحی و درد سینه پلوریتیک پذیرش شده بود. آزمایش سینه او وجود صدای خس خس در پایه هر دو ریه را نشان داد و خس خس در هر دو لوب فوقانی وجود داشت، رادیوگرافی سینه کدورت دوطرفه که همراه با برونکوپنومونی به وجود آمده بود را نشان داد. کشت‌های خلط و خون انجام شد و ۲۴ ساعت بعد آزمایشگاه جداسازی پسودومانس آئروژینوزا را گزارش کرد. پسودوموناس و دیگر باسیل‌های غیر تخمیرکننده که در این فصل بحث شده‌اند عمدتاً پاتوژن‌های فرصت‌طلبی می‌باشند که مسئول عفونت‌ها در بیماران بستری در بیمارستان، بیماران دارای نقص‌های ایمنی ذاتی (مثلاً ضعف عملکرد ریوی) یا پس از ضربه (مثلاً آلودگی زخم) هستند.

۱. پسودوموناس، بورخولدریا و استنوتروفوموناس چه فاکتورهای اپیدمیولوژیکی مشترکی دارند؟
۲. مهمترین فاکتور بیماریزایی پسودوموناس آئروژینوزا کدام است و چگونه عمل می‌کند؟
۳. چه جمعیتی از بیماران در معرض خطر عفونت‌های ناشی از بورخولدریا سپاسیا قرار دارند؟ سبب ایجاد چه عفونتی در این بیماران می‌شود؟
۴. چه آنتی‌بیوتیک‌هایی معمولاً بر علیه پسودوموناس، اما نه استنوتروفوموناس، و بر علیه استنوتروفوموناس، اما نه پسودوموناس آئروژینوزا موثر هستند؟

پاسخ‌ها

۱. تمام ارگانیسم‌ها همه جا در طبیعت وجود دارند و معمولاً مکان‌های مرطوب بیمارستان مانند سینک‌ها، دوش‌ها و تهویه کننده‌ها را آلوده می‌کنند.
۲. اگزوتوکسین A(ETA) سنتز پروتئین را از طریق مهار طویل شدن زنجیره پپتیدی، متوقف می‌نماید.
۳. بورخولدریا سپاسیا سبب ایجاد عفونت‌های تنفسی در مبتلایان به سیستیک فیبروزیس یا بیماری گرانولوماتوز مزمن می‌شود.
۴. پسودوموناس آئروژینوزا معمولاً به کارباپنم‌ها حساس بوده و همواره به تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول مقاوم می‌باشد. استنوتروفوموناس مالتوفیلیا معمولاً به تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول حساس بوده و همواره به کارباپنم‌ها مقاوم است.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

پسودوموناس آئروژینوزا

کلمات کلیدی

کپسول، اگزوتوکسین A، محیطی، فرصت‌طلب، عفونت‌های بیمارستانی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی کوچک که به طور تیپیک به صورت جفت جفت آرایش یافته‌اند.
- هوازی اجباری، اکسیدکننده گلوکز، دارای نیازهای تغذیه‌ای ساده.
- دارای کپسول پلی‌ساکاریدی موکوئیدی است.
- دارای فاکتورهای بیماریزایی متعدد شامل ادهسین‌ها (مثل فلاژله، پیلی، لیپوپلی‌ساکارید، کپسول آلژینات)، توکسین‌های ترشحی و آنزیم‌ها (مثل اگزوتوکسین A، پیوسیانین، پیووردین، الاستازها، پروتئازها، فسفولیپاز C، اگزوآنزیم‌های S و T)، و مقاومت ضدمیکروبی (ذاتی، اکتسابی، آداپتیو).

اپیدمیولوژی

- در همه جا در طبیعت و مکان‌های

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

محیطی مرطوب بیمارستان (مانند کف‌ها، سینک‌ها، دست‌شویی‌ها، ماشین‌های تهویه و دستگاه دیالیز) وجود دارد.
- بیماری شیوع فصلی ندارد.
- می‌تواند به صورت گذرا مجراهای تنفسی و معدی - روده‌ای بیماران بستری در بیمارستان به ویژه کسانی که با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف درمان شده‌اند، و یا با دستگاه درمان تنفسی تماس داشته‌اند را کلونیزه کند.
- بیماران در خطر بالای گسترش عفونت‌ها شامل بیماران نوتروپنیک یا دارای ضعف سیستم ایمنی، بیماران سیستیک فیبروزیس و بیمارانی که دچار سوختگی شده‌اند، می‌باشند.

بیماری‌ها
- بیماری‌ها شامل عفونت‌های مجرای تنفسی، مجرای ادراری، بافت‌های نرم و پوست، گوش‌ها، چشم‌ها و همچنین باکتریمی و اندوکاردیت می‌باشند.

تشخیص
- سریعاً بر روی محیط‌های آزمایشگاهی معمول رشد می‌کند.
- به وسیله خصوصیات کلونی (مانند همولیز بتا، پیگمان سبز، بوی شبیه به انگور) و تست‌های بیوشیمیایی ساده (مانند واکنش اکسیداز مثبت، استفاده اکسیداتیو از کربوهیدرات‌ها) شناسایی می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل
- استفاده ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر (مانند آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی و بتالاکتام) به فراوانی نیاز است، درمان تک دارویی معمولاً غیرمؤثر بوده و می‌تواند سبب بروز سویه‌های مقاوم شود.
- تلاش‌های کنترل عفونت بیمارستان باید بر روی جلوگیری از آلودگی تجهیزات پزشکی استریل و انتقال بیمارستانی تمرکز داشته باشد. استفاده غیرضروری از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌تواند سبب ایجاد ارگانیسم‌های مقاوم گردد.

پسودوموناس‌ها و باسیل‌های غیر تخمیری وابسته، پاتوژن‌های فرصت طلب گیاهان، جانوران و انسان‌ها هستند. در طی سال‌های اخیر، طبقه بندی این ارگانیسم‌ها تغییرات زیادی نموده است و درک ما را از این ارگانیسم‌ها، پیچیده کرده است. علی‌رغم وجود بسیاری از جنس‌ها، مهمترین ایزوله‌های دارای اهمیت از نظر بالینی، اعضاء پنج جنس هستند: پسودوموناس (*Pseudomonas*)، بورخولدریا (*Burkholderia*)، استنوتروفوموناس (*Stenotrophomonas*)، اسینتوباکتر (*Acinetobacter*) و موراکسلا (*Moraxella*) (جدول ۱-۲۴). این ارگانیسم‌ها در این بخش، مورد بررسی قرار می‌گیرند.

پسودوموناس

جنس *پسودوموناس* در اصل از مجموعه بزرگ و ناهمگونی از باکتری‌های غیر تخمیری تشکیل شده بود که به دلیل تشابهات مورفولوژیکی شان، با همدیگر گروه بندی می‌شدند. از آنجایی که آن‌ها معمولاً بصورت سلول‌های جفتی که شبیه یک سلول واحد هستند، آرایش می‌یابند تحت عنوان پسودومونادها نامیده می‌شدند (شکل ۱-۲۴). در سال ۱۹۹۲، این جنس، به تعدادی جنس جدید (شامل *بورخولدریا* و *استنوتروفوموناس*) تقسیم گردید، به هر حال، هنوز در حدود ۲۵۰ گونه در جنس پسودوموناس وجود دارند. پسودوموناس آئروژینوزا، مهمترین گونه بوده و تنها گونه‌ای است که در اینجا مورد بررسی قرار می‌گیرد.

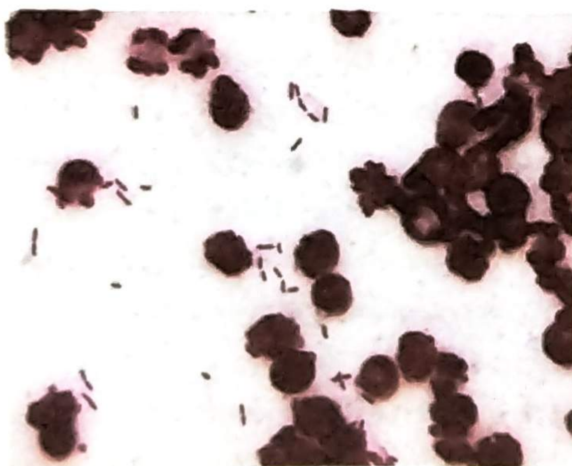
اعضاء جنس پسودوموناس در خاک، مواد آلی در حال فساد، پوشش گیاهی و آب پیدا می‌شوند. متاسفانه، آن‌ها همچنین در سراسر محیط بیمارستان، در مخازن مرطوب مانند غذاها، گل‌های بریده، وان دستشویی، توالت‌ها، زمین شورها (تی)، وسایل درمان تنفسی و دستگاه دیالیز و حتی در محلول‌های ضد عفونی کننده یافت می‌شوند. حمل این ارگانیسم‌ها بصورت پایدار به عنوان بخشی از فلور نرمال میکروبی انسان، به جز در بیماران بستری و میزبان‌های غیربستری دچار نقص ایمنی، غیرشایع می‌باشد.

انتشار محیطی گسترده پسودوموناس، احتمالاً به دلیل نیازهای رشدی ساده و تطبیق پذیری تغذیه‌ای می‌باشد.

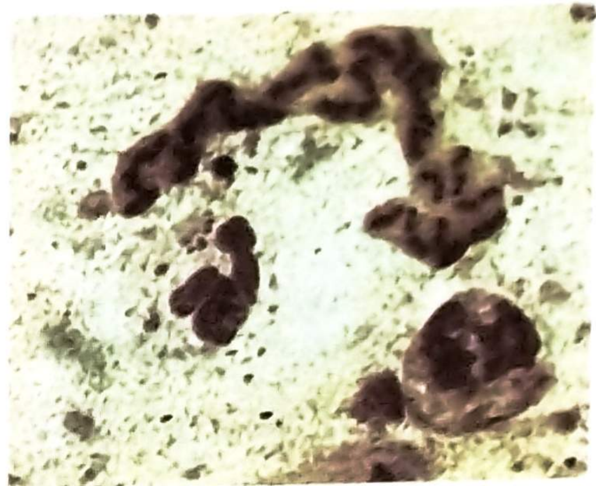
جدول ۱-۲۴. باسیل‌های گرم منفی و غیرتخمیر کننده مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
اسینتوباکتر (*Acinetobacter*)	*akinetos* یعنی ناتوان در حرکت، *bactrum* یعنی باسیل (باسیل غیرمتحرک)
اسینتوباکتر بائومانی (*A. baumannii*)	بائومانی به افتخار کاشف آن Baumann نامگذاری گردید
بورخولدریا (*Burkholderia*)	بورخولدریا به افتخار کاشف آن Burkholder نامگذاری گردید
بورخولدریا سپاسیا (*B. cepacia*)	*cepacia* یعنی شبیه پیاز (اولین سویه‌ها از پیاز فاسد جداسازی شدند).
بورخولدریا مالئی (*B. mallei*)	*mallei* برگرفته از *malleus* یعنی نام لاتین بیماری گلاندرز در اسب می‌باشد
بورخولدریا پسودومالئی (*B. pseudomallei*)	*pseudes* یعنی کاذب، *mallei* اشاره به این حقیقت که این گونه‌ها بسیار شبیه بورخولدریا مالئی هستند
موراکسلا (*Moraxella*)	موراکسلا به افتخار چشم پزشک سوئیسی بنام Morax (که اولین بار گونه‌ها را تشخیص داد) نامگذاری گردید
موراکسلا کاتارالیس (*M. catarrhalis*)	*catarrhus* یعنی ریزش یا زکام (اشاره به التهاب غشاهای مخاطی مجرای تنفسی).
پسودوموناس (*Pseudomonas*)	*pseudes* یعنی کاذب، *monas* یعنی واحد (اشاره به ظاهر ارگانیسم‌های جفت که شبیه یک سلول واحد در هنگام رنگ آمیزی گرم مشاهده می‌شوند).
پسودوموناس آئروژینوزا (*P. aeruginosa*)	*aeruginosa* یعنی پر از لکه‌هایی به رنگ مس یا سبز (اشاره به پیگمانتاسیون سبز ناشی از پیگمان‌های آبی و زرد تولید شده توسط این گونه).
استنوتروفوموناس (*Stenotrophomonas*)	*stenos* یعنی باریک، *trophos* یعنی کسی که به واحدها (*monas*) غذا می‌دهد (اشاره به باکتری‌هایی نازکی که جهت رشد به تعداد کمی سوبسترا نیاز دارند).
استنوتروفوموناس مالتوفیلیا (*S. maltophilia*)	*malt* یعنی مالت یا جو (دانه جوانه زده)، *philia* یعنی دوست (دوستدار مالت).

آن‌ها قادر هستند از بسیاری ترکیبات آلی به عنوان منبع کربن و نیتروژن استفاده کنند، حتی برخی گونه‌ها می‌توانند در آب مقطر با استفاده از مواد مغذی ناچیز رشد نمایند. همچنین، این ارگانیسم‌ها دارای بسیاری از فاکتورهای ساختمانی، آنزیم‌ها و توکسین‌ها هستند که بیماریزایی آن‌ها را افزایش داده و باعث مقاومت به اغلب آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده معمول می‌گردد. جای تعجب است که پسودوموناس‌ها با وجود اینکه در همه جا حضور داشته و تقریبا در همه محیط‌ها رشد کرده، و با وجود خصوصیات بیماریزایی متعدد و مقاومت به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها، پاتوژن‌های بسیار شایعی نمی‌باشند. خوشبختانه، عفونت‌های پسودوموناس عمدتا بصورت فرصت‌طلب می‌باشند (یعنی بیماری محدود به بیماران دریافت کننده آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف که باعث سرکوب باکتری‌های نرمال روده می‌گردند یا بیماران دچار نقص سیستم ایمنی می‌باشد). علاوه بر این، بیان شاخص‌های بیماریزایی به وسیله سیستم‌های کمپلکس سیگنال‌دهنده تراکم سلولی (کوئوروم سنسینگ) تنظیم می‌شوند که به وسیله فاکتورهای میزبان از قبیل وجود سرم و سایتوکین‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند.



شکل ۱-۲۴. رنگ آمیزی گرم *پسودوموناس آئروژینوزا* که سلول‌ها به صورت تکی و جفت آرایش یافته‌اند.



شـکل ۲-۲۴. رنگ آمیزی گرم پسـودوموناس آئروژینوزا که توسـط ماده کپسـولی موکوئیدی در بیمار مبتلا به سیسـتیک فیبروزیس احاطه شده است.

فیزیولوژی و ساختار

گونه‌های *پسودوموناس* معمولاً باسیل‌های گرم منفی (۱/۵ تـا ۵ میکرومتر طول و ۰/۵ تـا ۱ میکرومتر عرض) متحرک، راسـت تا حدودی خمیده هستند و به طور تیپیک بصورت جفـت آرایش می‌یابند (شـکل ۱-۲۴ را ببینید). ارگانیسـم‌ها از طریق تنفس هوازی (توسـط اکسیژن به عنوان گیرنـده نهایی الکترون از کربوهیدرات‌ها اسـتفاده می‌نماید. اگرچه، پسودوموناس‌ها به عنوان هوازی اجباری توصیف می‌شـوند ولی آن‌ها می‌توانند با استفاده از نیترات (Nitrate) و آرژنیـن (Arginine) به عنـوان گیرنده فرعی الکترون، به صـورت بی‌هوازی (Anaerobically) رشـد نمایند. وجود سیتوکروم اکسیداز در گونه‌های پسودوموناس (حضور سـیتوکروم اکسـیداز را می‌توان توسط یک تست سریع ، در طی ۵ دقیقه تشخیص داد)، جهت تمایز آن‌ها از انتروباکتریاسیه و *استنوتروفوموناس* (*Stenotrophomonas*) استفاده می‌گردد. برخی سـویه‌ها، به علت حضور کپسول پلـی سـاکاریدی (Polysaccharide Capsule) فـراوان بصورت موکوئید مشـاهده می‌گردند (شـکل ۲-۲۴)؛ این سویه‌ها، بویژه در بیماران دچار سیستیک فیبروزیس (CF) شـایع می‌باشـند. برخی گونه‌ها، پیگمان‌های قابل انتشار (Diffusible Pigments) (مانند پیوسیانین (آبی)، پیووردین (زرد- سـبز) و پیوروبین (قرمز- قهوه ای)) تولید می‌کنند که به آن‌ها، یک ظاهر مشـخص در محیط کشت می‌دهند و شناسایی اولیه را تسهیل می‌نماید.

پسـودوموناس آئروژینوزا یکـی از بزرگترین ژنوم‌های باکتریایـی را دارد کـه ۵۵۶۷ ژن از جمله ۴۶۸ ژن تنظیم کننده را رمزدهی می‌نماید. مهم است بدانیم که پسودوموناس آئروژینوزا بسیار تطبیق‌پذیر است و می‌تواند در طیف وسیعی از شرایط محیطی و در حضور ضدمیکروب‌ها رشد نماید.

بیماریزایی و ایمنی

پسـودوموناس آئروژینوزا دارای فاکتورهای بیماریزایی متعددی شامل ادهسـین‌ها، توکسین‌ها و آنزیم‌ها می‌باشد. علاوه بر این، سیستم ترشحی تیپ Type III Secretion) III System) بوسیله پسودوموناس آئروژینوزا به عنوان سیستم انتقالی اسـتفاده می‌گردد که بویژه در تزریق توکسین‌ها به داخل سلول میزبان موثر اسـت. علیرغم تنوع فاکتورهای بیماریزایی، اکثـر محققان معتقدند که فاکتورهای متعددی باید با همدیگر عمل نمایند تا *پسودوموناس آئروژینوزا* بتواند باعث ایجاد بیماری گردد.

ادهسین‌ها

همانند بسـیاری از باکتری‌ها، اتصال به سـلول‌های میزبان، جهت ایجاد عفونت ضروری است. حداقل چهار جزء ساختمانی در سطح پسودوموناس آئروژینوزا، این اتصال را تسـهیل می‌کند: (۱) تاژک، (۲) پیلی، (۳) لیپوپلی‌ساکارید (LPS)، و (۴) آلژینـات. تـاژک و همچنین پیلی واسـطه تحرک در *پسـودوموناس آئروژینوزا* هستند و بخش لیپید A از LPS، مسـئول فعالیت اندوتوکسین می‌باشد. آلژینات (Alginate) یـک اگزوپلی سـاکارید موکوئیدی (Mucoid Exopolysaccharide) اسـت که یک کپسول (Capsule) برجسـته را در سـطح باکتری تشـکیل می‌دهد و باعث محافظت ارگانیسـم در برابر فاگوسـیتوز و کشـته شدن توسـط آنتی بیوتیک‌ها می‌گردد. تولید این پلی سـاکارید موکوئیدی تحت تنظیم پیچیده‌ای اسـت. ژن‌های کنترل کننده تولید پلی‌سـاکارید آلژینات، در بیماران از قبیل افراد مبتلا به سیسـتیک فیبروزیس (CF) یا دیگر بیماری‌های تنفسی مزمن فعال می‌شوند و این افراد مستعد کلونیزاسیون طولانی مدت با این سـویه‌های موکوئیدی پسودوموناس آئروژینوزا هستند.

توکسین‌ها و آنزیم‌های ترشحی

اعتقاد بر این است که اگزوتوکسین A (Exotoxin A [ETA]) یکی از مهمترین فاکتورهای بیماریزایی تولید شده توسط سویه‌های بیماریزای *پسودوموناس آئروژینوزا* است. این توکسین بسیار شبیه به توکسین دیفتری (Diphtheria Toxin) تولید شده توسط کورینه باکتریوم دیفتریه، از طریق مهار طویل شدن زنجیره پپتیدی در سلول‌های یوکاریوتی، باعث اختلال در سنتز پروتئین می‌گردد. با این وجود، توکسین ایجاد شده توسط این دو ارگانیسم از لحاظ ساختاری و ایمونولوژیکی با همدیگر متفاوت بوده و قدرت اگزوتوکسین A نسبت به توکسین دیفتری، کمتر می‌باشد. اگزوتوکسین A احتمالا با نکروز پوستی (Dermatonecrosis) ایجاد شده در زخم‌های سوختگی، آسیب قرنیه در عفونت‌های چشم، و آسیب بافتی در عفونت‌های مزمن تنفسی مرتبط است.

پیگمان آبی، پیوسیانین (Pyocyanin)، تولید شده توسط پسودوموناس آئروژینوزا تولید اشکال سمی اکسیژن یعنی سوپراکسید و پراکسید هیدروژن را کاتالیز می‌نماید. این پیگمان، همچنین، باعث تحریک آزاد سازی اینترلوکین ۸ (IL-8) گشته که منجر به افزایش جذب نوتروفیل‌ها می‌گردد. پیگمان زرد - سبز یعنی پیووردین (Pyoverdin)، یک سیدروفور است که به آهن جهت استفاده در متابولیسم متصل می‌شود. همچنین این پیگمان، ترشح دیگر فاکتورهای بیماریزایی شامل ETA را تنظیم می‌کند.

دو آنزیم الاستاز یعنی LasA [سرین پروتئاز (Serine Protease)] و LasB [متالوپروتئازروی (Zinc Metaloprotease)] در تجزیه الاستین بصورت سینرژیسم عمل نموده و موجب آسیب در بافت‌های حاوی الاستین و ایجاد آسیب در پارانشیم ریه و ضایعات خونریزی دهنده (اکتیما گانگرونوزوم (Ecthyma Gangrenosum)) مرتبط با عفونت‌های منتشر پسودوموناس آئروژینوزا می‌گردند. این آنزیم‌ها همچنین می‌توانند اجزاء کمپلمان را تجزیه کرده و عمل نوتروفیل‌ها و کموتاکسی آن‌ها را مهار نمایند و منجر به گسترش بیشتر و صدمه بافتی در عفونت‌های حاد گردند. عفونت‌های مزمن پسودوموناس بوسیله تشکیل آنتی بادی‌ها بر علیه LasA و LasB و رسوب کمپلکس‌های ایمنی در بافت‌های عفونی مشخص می‌شوند. آلکالین پروتئاز (Alkaline Protease) همانند الاستازها در تخریب بافت و گسترش پسودوموناس آئروژینوزا نقش دارد. همچنین این آنزیم در پاسخ ایمنی میزبان ایجاد اختلال می‌نماید.

فسفولیپاز C (Phospholipase C)، یک همولیزین حساس به حرارت (Heat-labile Hemolysin) است که لیپیدها و لسیتین را شکسته و تسهیل کننده تخریب بافت می‌باشد. نقش واقعی این آنزیم در عفونت‌های مجرای تنفسی و ادراری (UTIs) نامشخص است، اگر چه ارتباط مهمی بین تولید این همولیزین و بیماری شناسایی شده است.

اگزوآنزیم‌های S و T (Exoenzymes S and T)، توکسین‌های خارج سلولی تولید شده توسط *پسودوموناس آئروژینوزا* هستند. زمانی که سیستم ترشحی تیپ III، این پروتئین‌ها را به داخل سلول‌های یوکاریوت هدف خود وارد می‌کند، تخریب سلول اپیتلیال رخ می‌دهد و گسترش باکتریایی، تهاجم بافتی و نکروز تسهیل می‌گردد. این سایتوتوکسیتی (سمیت سلولی) از طریق بازآرایی اکتین (Actin Rearrangement) صورت می‌گیرد.

مقاومت آنتی بیوتیکی

پسودوموناس آئروژینوزا به طور ذاتی به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها مقاوم است و می‌تواند مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بیشتر را از طریق انتقال افقی ژن‌های مقاومت و موتاسیون‌ها کسب نماید. مسئول مکانیسم‌های اصلی برای مقاومت ذاتی میزان پایین حرکت آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق سوراخ‌های غشاء خارجی به درون سلول باکتریایی به همراه خروج سریع آنتی‌بیوتیک‌ها در نتیجه تنظیم ذاتی پمپ‌های خارج‌کننده (Efflux Pumps) هستند. مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بیشتر از قبیل آمینوگلیکوزیدها و بتالاکتام‌ها می‌تواند از طریق انتقال افقی ژن‌های مقاومت روی پلاسمیدها و دیگر عناصر ژنتیکی جهش‌های ژن‌هایی که بیان مقاومت را افزایش می‌دهند می‌تواند کسب (مقاومت اکتسابی) شده باشد. شکل سوم مقاومت یعنی مقاومت آداپتیو (Adaptive Resistance) وقتی پسودوموناس با محرک‌های محیطی یا آنتی‌بیوتیک‌های اختصاصی برخورد می‌کند تحریک می‌شود. برای مثال

تشکیل بیوفیلم مثلاً قبـل در ریه‌های بیمـار مبتلا به CF یـا روی سـطح کتترهـا می‌تواند ژن‌هـای تنظیمی باکتریایی را تحریک کرده که اجازه بیان مقاومت را می‌دهد. به همین شکل، برخورد با برخی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (مانند سـفتازیدیم) سـبب تحریک بیـان ژن *ampC* در *پسودوموناس* می‌گردد که نتیجه آن غیرفعال شدن بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام می‌باشد. مهم است مشخص شود که تست‌های تعیین حساسـیت در محیط آزمایشگاه (in vitro) می‌تواند مقاومت ناشـی از مکانیسـم‌های ذاتی و اکتسـابی را شناسـایی کند اما احتمالاً نخواهد توانست مقاومت آداپیتو را پیش‌بینی کند، این بدان دلیل اسـت که این تسـت‌های آزمایشگاهی دارای محدودیت‌های اساسی می‌باشند.

اپیدمیولوژی

پسـودوموناس یک پاتوژن فرصت طلب اسـت و در محیط‌های مختلفی حضور دارد. برای جداسـازی ارگانیسم از سـطوح مرطوب، تنها کافی است در جستجوی ارگانیسم باشیم. *پسـودوموناس* نیازهای تغذیه‌ای ساده داشته، طیف وسیعی از دماها را تحمل می‌کند (۴ تا ۴۲ درجه سانتی‌گراد) و به بسـیاری از آنتی بیوتیک‌ها و مواد ضد عفونی کننده، مقاوم اسـت. در واقع، جداسازی پسودوموناس از یک منبع محیطی (مانند کف یا سـینک بیمارسـتان) ارزش بسیار اندکی دارد مگر اینکه شواهد اپیدمیولوژیک نشان دهد که این مکان آلوده، مخزن عفونت است.

علاوه بر این، جداسـازی *پسودوموناس* از یک بیماران بسـتری در بیمارسـتان، نگران کننده بـوده، ولی معمولا اسـتفاده از دارو الزامی نمی‌باشـد مگر اینکه نشـانه‌هایی از بیماری وجود داشـته باشد. جداسـازی *پسودوموناس* از یک نمونـه بالینی، بویژه گونه‌هایی غیر از پسـودوموناس آئروژینوزا، ممکن است نشـان دهنده کلونیزاسیون موقت بیمار یا آلودگی محیطی نمونه در طی جمع‌آوری یا پردازش آزمایشـگاهی باشـد. بیماران در خطر بالا برای گسترش عفونت‌های ناشی از *پسودوموناس آئروژینوزا* شامل بیماران نوتروپنیک یا دارای نقص سیسـتم ایمنـی، بیماران CF، بیماران سـوختگی و افراد دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف هستند. تخمین زده می‌شود که پسودوموناس آئروژینوزا سالانه مسـئول بیش از ۵۰۰۰۰ از عفونت‌های مرتبط با مراقبت بهداشـتی در ایالات متحده آمریکا بوده و تقریباً مسئول ۴۴۰ مورد مرگ است.

بیماری‌های بالینی

عفونت‌های تنفسی

شـدت عفونت‌هـای *پسـودوموناس آئروژینـوزا* در دسـتگاه تنفسـی تحتانـی می‌توانـد از **کلونیزاسـیون بـدون علامـت** یـا التهـاب خوش خیـم برونشـیول‌ها (تراکئوبرونشـیت) تا **برونکوپنومونی نکروز دهنده شدید (Severe Necrotizing Bronchopneumonia)**، متفـاوت باشد. کلونیزاسـیون باکتری، در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس (CF)، سایر بیماری‌های ریوی مزمن یا نوتروپنی مشاهده می‌شـود. عفونت‌ها در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس بـا وخیم شـدن بیماری زمینـه‌ای و بیماری مهاجم ریوی مرتبط هسـتند. سویه‌های موکوئیدی معمولا از نمونه‌های چنین بیمارانی جداسـازی می‌شـوند و از بین بردن آن‌ها مشکل می‌باشد، زیرا عفونت‌های مزمن ناشی از این باکتری‌ها با افزایش پیشرونده در مقاومت آنتی‌بیوتیکی اکتسـابی و بیان مقاومت آداپتیو مرتبط می‌باشـند (بحث قبل‌تر را ببینید).

شرایطی که بیماران دچار نقص سیستم ایمنی را مستعد عفونت‌های ناشی از *پسودوموناس* می‌کند شامل: (۱) درمان قبلی با آنتی بیوتیک‌های وسـیع الطیـف که باعث از بین رفتن جمعیت باکتری‌های نرمال و محافظت کننده می‌شود، و (۲) اسـتفاده از دستگاه تهویه مکانیکی، که ممکن است باعث ورود ارگانیسم به مجاری هوایی تحتانی شود. بیماری تهاجمی در این جمعیت، بوسـیله برونکوپنومونی دو طرفه منتشر همراه با تشکیل میکروآبسه و نکروز بافتی مشخص می‌شود. میزان مرگ و میر بالا و برابر ۷۰ درصد است.

عفونت‌های اولیه پوستی و بافت نرم

پسـودوموناس آئروژینوزا می‌تواند سـبب عفونت‌های پوسـتی مختلفی شـود. عفونت‌های **زخم‌های سـوختگی (Burn Wounds)**، شایع ترین موارد شناخته شده می‌باشند (شکل ۳-۲۴). کلونیزاسـیون زخم سوختگی به دنبال آن آسـیب عروق موضعی، نکروز بافتی و سرانجام باکتریمی

کادر ۱-۲۴. خلاصه‌های بالینی برای باسیل‌های گرم منفی غیر تخمیر کننده

پسودوموناس آئروژینوزا

عفونت‌های تنفسی: طیف بیماری از آزار خفیف نای (تراکئوبرونشیت) تا نکروز پارانشیم ریه (برونکوپنومونی نکروزان) متغیر است.

عفونت‌های اولیه پوست: طیف بیماری از عفونت‌های فرصت طلب در زخم‌های موجود (سوختگی) تا عفونت‌های موضعی فولیکول‌های مو (مرتبط با تماس با آب‌های آلوده مانند hot tubs) متغیر می‌باشد.

عفونت‌های مجرای ادراری: عفونت‌های فرصت طلبی هستند که در بیماران دارای کتترهای ادراری یا افرادی که از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف (باعث بروز باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک می‌گردد) استفاده می‌کنند، مشاهده می‌شود.

عفونت‌های گوش: طیف بیماری از آزار خفیف گوش خارجی (Swimmer's Ear) تا تخریب تهاجمی استخوان‌های جمجمه‌ای مجاور با گوش عفونی، متغیر می‌باشد.

عفونت‌های چشم: عفونت‌های فرصت طلبی هستند. عفونت‌های چشمی در قرنیه‌هایی که به طور ملایم آسیب دیده‌اند، ایجاد می‌شوند.

باکتریمی: انتشار باکتری از محل عفونت اولیه (مانند ریه) به سایر ارگان‌ها و بافت‌ها است، که به وسیله ضایعات پوستی نکروتیک (اریتماگانگرونوزوم) مشخص می‌شود.

کمپلکس بورخولدریا سپاسیا

عفونت‌های تنفسی: بدترین عفونت‌ها در بیماران مبتلا به بیماران گرانوماتوز مزمن یا فیبروزکیستیک ایجاد می‌شوند و عفونت‌ها در صورت پیشرفت باعث تخریب جدی بافت ریه می‌گردند.

عفونت‌های فرصت طلب: مانند عفونت‌های مجرای ادراری در بیمارانی که از کتتر ادراری استفاده می‌کنند، و باکتریمی در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی که از کتترهای داخل وریدی آلوده استفاده می‌کنند.

بورخولدریا پسودومالئی

عفونت‌های تنفسی: می‌تواند از کلونیزاسیون بدون علامت تا تشکیل آبسه متغیر باشد.

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا

عفونت‌های فرصت طلب: انواع مختلفی از عفونت‌ها (به طور شایعتر باکتریمی و پنومونی) در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی که سابقه درمان با آنتی بیوتیک وسیع الطیف داشته‌اند.

گونه‌های اسینتوباکتر

عفونت‌های تنفسی: پاتوژن فرصت طلب در بیمارانی که درمان‌های تنفسی دریافت می‌کنند.

عفونت‌های زخم: زخم‌های تروماتیک (ناشی از درگیری‌های نظامی) و زخم‌های بیمارستانی.

موراکسلا کاتارالیس

عفونت‌های تنفسی: تراکئوبرونشیت یا تراکئوپنومونی در افراد دارای بیماری مزمن ریوی (عمدتا توسط موراکسلا کاتارالیس ایجاد می‌شود).

در بیماران با سوختگی‌های شدید شایع می‌باشد. سطح مرطوب سوختگی و ناتوانی نوتروفیل‌ها در نفوذ به زخم‌ها، بیماران را به چنین عفونت‌هایی مستعد می‌سازد. مراقبت از زخم‌ها با استفاده از پمادهای آنتی بیوتیکی موضعی، در کنترل این عفونت‌ها با موفقیت محدودی همراه بوده است.

فولیکولیت (Folliculitis) (شکل ۴-۲۴، مورد بالینی ۱-۲۴) عفونت شایع دیگر ناشی از پسودوموناس می‌باشد که به دنبال شنا کردن در آب‌های آلوده (مانند حمام آب گرم، استخرهای شنا و حوضچه‌ها) بوجود می‌آید. همچنین، عفونت‌های ثانویه ناشی از پسودوموناس در افرادی که آکنه دارند یا کسانی که موی پاهای خود را اصلاح می‌کنند، روی می‌دهد. *پسودوموناس آئروژینوزا* همچنین می‌تواند باعث عفونت‌های ناخن در افرادی که دست آنها دائما در تماس با آب است یا کسانی که مکررا به سالن‌های آرایش ناخن (Nail Salons) می‌روند، گردد.

پسودوموناس آئروژینوزا شایع‌ترین عامل اوستئوکندریت (Osteochondritis) (التهاب استخوان و مفصل) پس از صدمه نفوذ کننده (مثلا در اثر پا گذاشتن روی میخ) می‌باشد.

عفونت‌های مجرای ادراری

عفونت مجرای ادراری، به طور عمده در بیمارانی مشاهده می‌شود که بصورت طولانی مدت از کتترهای ادراری (Indwelling Urinary Catheters) استفاده می‌کنند. معمولا چنین بیمارانی، تحت درمان با دوره‌های طولانی و مکرر با آنتی‌بیوتیک‌ها هستند که باعث انتخاب سویه‌های مقاوم‌تر باکتری‌ها از قبیل *پسودوموناس* می‌شود.

عفونت‌های گوش

عفونت گوش خارجی (External otitis) به طور مکرر



شکل ۳-۲۴. عفونت *پسودوموناس* در زخم سوختگی.

توسط پسودوموناس آئروژینوزا روی می‌دهد و شنا کردن یک ریسک فاکتور مهم محسوب می‌شود (**گوش شناگران (Swimmers Ear)**). این عفونت موضعی را می‌توان با استفاده از آنتی بیوتیک‌ها موضعی و مواد خشک کننده کنترل نمود. **عفونت بدخیم گوش خارجی (Malignant External Otitis)**، حالتی بدخیم از بیماری است که به طور عمده در افراد مبتلا به دیابت و بیماران مسن مشاهده می‌شود. این عفونت می‌تواند به بافت‌های زیرین، تهاجم یابد و باعث آسیب به اعصاب و استخوان‌های جمجمه شده و حتی می‌تواند تهدید کننده زندگی باشد. مداخلات وسیع پزشکی، درمان آنتی میکروبی و جراحی برای بیماران مبتلا به بیماری عفونت بدخیم گوش خارجی مورد نیاز می‌باشد. پسودوموناس آئروژینوزا همچنین با **عفونت مزمن گوش میانی (Chronic Otitis Media)** مرتبط است.

عفونت‌های چشم

عفونت‌های چشم، بعد از ضربه اولیه به قرنیه چشم (خراش ناشی از لنز تماسی و خراش در سطح چشم) و سپس مواجه با *پسودوموناس آئروژینوزا* موجود در آب آلوده، روی می‌دهد. **زخم‌های قرنیه (Corneal Ulcers)** توسعه یافته و می‌توانند به سمت بیماری تهدید کننده چشم، پیشرفت نمایند مگر اینکه درمان سریع، انجام گیرد.

باکتریمی و اندوکاردیت

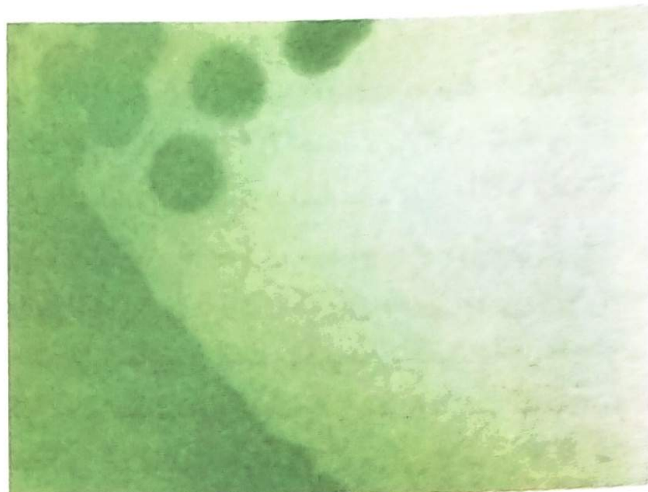
باکتریمی (Bacteremia) ناشی از *پسودوموناس آئروژینوزا* از نظر بالینی، از باکتریمی ایجاد شده توسط دیگر باکتری‌های گرم منفی غیر قابل تشخیص



شکل ۴-۲۴. فولیکولیت *پسودوموناسی*.

است. به هر حال، میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به باکتریمی ناشی از *پسودوموناس آئروژینوزا* بیشتر است زیرا (۱) ارگانیسم به بیماران دچار نقص سیستم ایمنی تمایل دارد، (۲) درمان سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک مشکل می‌باشد، و (۳) *پسودوموناس* به طور ذاتی بیماریزا است. باکتریمی غالب اوقات در بیماران مبتلا به نوتروپنی، دیابت ملیتوس، سوختگی‌های شدید و بدخیمی‌های خونی رخ می‌دهد. اغلب باکتریمی‌ها از عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی، مجرای ادراری، پوست و بافت نرم (بویژه عفونت‌های زخم سوختگی) منشاء می‌گیرند. در تعداد کمی از بیماران دچار باکتریمی، ضایعات پوستی مشخص (**اکتیما گانگرنوزوم [Ecthyma Gangrenosum]**) ممکن است ایجاد شود. ضایعات بصورت وزیکول‌های اریتماتوز هستند که سپس بصورت هموراژیک، نکروتیک و اولسراتیو در می‌آیند. آزمایش میکروسکوپی ضایعه ارگانیسم‌های فراوان، تخریب عروقی (که نشان دهنده ماهیت هموراژیک ضایعات است) و فقدان نوتروفیل‌ها که در بیماران نوتروپنیک قابل انتظار خواهد بود، را نشان می‌دهد.

اندوکاردیت *پسودوموناسی*، غیر شایع است و به طور



شکل ۵-۲۴. مورفولوژی کلونی *پسودوموناس آئروژینوزا*. به پیگمانتاسیون سبزرنگ ناشی از تولید دو پیگمان محلول در آب یعنی پیوسیانین آبی و فلورسئین زرد می‌باشد، توجه نمایید.

عمده در معتادین تزریقی مشاهده می‌شود. این افراد عفونت را در اثر استفاده از داروهای مخدر آلوده به ارگانیسم‌های منتقل شونده از طریق آب (Waterborne organisms)، کسب می‌کنند. غالبا دریچه سه لختی قلب درگیر شده، و بیماری سیر مزمنی داشته ولی نسبت به بیمارانی که مبتلا به عفونت‌های دریچه میترال و آئورت می‌باشند، پیش آگهی بهتری دارد.

سایر عفونت‌ها

پسودوموناس آئروژینوزا همچنین باعث عفونت‌های مختلفی شامل عفونت‌های گوارشی، سیستم اعصاب مرکزی و سیستم عضلانی اسکلتی می‌شود. شرایط زمینه‌ای مورد نیاز برای اکثر عفونت‌های پسودوموناسی عبارتند از: (۱) حضور ارگانیسم در مخازن مرطوب، و (۲) نقص‌های سیستم‌های دفاعی میزبان (ترومای پوست، از بین رفتن فلور نرمال میکروبی در اثر استفاده از آنتی بیوتیک، نوتروپنی).

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

مشاهده باسیل‌های گرم منفی، نازک که به صورت منفرد یا جفت آرایش یافته اند، پیشنهاد کننده *پسودوموناس* است ولی پاتوگنومیک نمی‌باشد زیرا *بورخولدریا*، *استنوتروفوموناس* و دیگر *پسودوموناد‌ها*، مورفولوژی مشابهی دارند.

مورد بالینی ۱-۲۴. فولیکولیت پسودوموناس

Ratnam و همکارانش، یک طغیان از فولیکولیت ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا را در مهمانان هتلی در کانادا توصیف کردند. تعدادی از مهمانان از یک راش پوستی شکایت میکردند، که به صورت پاپول‌های اریتماتوز خارش دار شروع شد و سپس به سمت پوستول‌های اریتماتوز در ناحیه زیر بغل، شکم و کفل پیشرفت نمود. در بیشتر بیماران، این راش‌ها در طی ۵ روز به صورت خود به خودی بهبود یافت. سازمان بهداشت محلی، این طغیان را شناسایی کرد و مشخص نمود که منبع این آلودگی، یک گرداب آلوده با غلظت بالای پسودوموناس آئروژینوزا بوده است. با زهکشی، پاکسازی و کلرینه کردن گرداب، این طغیان به پایان رسید. عفونت‌های پوستی مانند فولیکولیت در افرادی که تماس طولانی مدت با آب آلوده دارند، شایع می‌باشد.

کشت

پسودوموناس به علت نیازهای تغذیه‌ای ساده، سریعا در محیط‌های متداول جهت جداسازی باکتری‌ها، مانند بلاد آگار و مک کانکی آگار قابل جداسازی است. آنها نیازمند انکوباسیون هوازی هستند (مگر اینکه نیترات در دسترس باشد) به طوریکه رشد پسودوموناس در محیط آبگوشت، معمولا محدود به سطح محیط آبگوشت یعنی محل تداخل محیط با هوا که در آنجا بالاترین غلظت اکسیژن وجود دارد، می‌باشد.

شناسایی

مورفولوژی کلونی (شکل ۵-۲۴)، بو و نتایج تست‌های سریع بیوشیمیایی انتخابی (مثلاً واکنش **اکسیداز** مثبت) برای تشخیص اولیه این ایزوله‌ها، کافی می‌باشد. برای مثال، *پسودوموناس آئروژینوزا*، رشد سریعی داشته و کلونی‌های مسطح با لبه‌های منتشر ایجاد کرده و دارای **همولیز بتا (β-hemolysis)** است و **پیگمان سبز** به علت تولید پیگمان آبی (پیوسیانین) و زرد - سبز (پیووردین) ایجاد می‌نماید و دارای بوی شیرینی خاص شبیه **بوی انگور (Grapelike Odor)** می‌باشد. اگرچه تشخیص نهایی پسودوموناس آئروژینوزا، تقریبا ساده است، تشخیص سایر گونه‌ها نیازمند مجموعه وسیعی از تست‌های فیزیولوژیک می‌باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان ضد میکروبی بر علیه عفونت‌های ناشی از *پسودوموناس* با شکست روبرو می‌شود زیرا (۱) باکتری‌ها غالبا به اکثر آنتی بیوتیک‌ها مقاوم می‌باشند، و (۲) بیماران مبتلا با نقص در سیستم دفاعی قادر به افزایش فعالیت آنتی‌بیوتیکی نمی‌باشند. معمولا درمان موفق افراد دچار عفونت‌های شدید، نیازمند **ترکیبی از آنتی بیوتیک‌های فعال** است. این موضوع مورد چالش است زیرا در حال حاضر بسیاری از سویه‌های پسودوموناس آئروژینوزا به تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام از جمله کارباپنم‌ها، آمینوگلیکوزیدها و کلیستین مقاوم هستند.

از آنجایی که این ارگانیسم در تمام منابع آبی وجود دارد، تلاش‌ها جهت حذف *پسودوموناس‌ها* از محیط بیمارستان، بی‌فایده است. شیوه‌های موثر کنترل عفونت باید بر روی **جلوگیری از آلودگی لوازم استریل** از قبیل دستگاه تهویه مکانیکی و دستگاه‌های دیالیز و آلودگی متقاطع بیماران توسط پرسنل پزشکی متمرکز شود. استفاده نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف باید خودداری کرد زیرا چنین استفاده‌ای باعث از بین رفتن فلور نرمال میکروبی و نیز رشد بیش از حد سویه‌های مقاوم *پسودوموناس* می‌گردد.

بورخولدریا

در سال ۱۹۹۲، هفت گونه که سابقا به عنوان پسودوموناس طبقه‌بندی می‌شدند، به عنوان اعضاء جنس جدید بورخولدریا مجدداً طبقه‌بندی گردیدند. متعاقبا مشخص شد شایع‌ترین گونه یعنی بورخولدریا سپاسیا، در واقع کمپلکسی از ۱۷ گونه است. به علت اینکه اکثر آزمایشگاه‌ها توانایی شناسایی هر یک از این گونه‌ها را ندارند، معمولا این مجموعه به عنوان کمپلکس بورخولدریا سپاسیا شناخته می‌شوند. **کمپلکس بورخولدریا سپاسیا (B. cepacia complex)**، و **بورخولدریا پسودومالئی** (*Burkholderia pseudomallei*)، پاتوژن‌های مهم انسانی در این جنس هستند (کادر ۲-۲۴ را ببینید). گونه‌های دیگر (مثلاً بورخولدریا مالئی (*Burkholderia mallei*))، معمولاً کمتر با بیماری انسان در ارتباط می‌باشند.

همانند *پسودوموناس آئروژینوزا*، گونه‌های *بورخولدریا* می‌توانند سطوح مرطوب انواعی از محیط‌ها را کلونیزه کنند و **پاتوژن‌های فرصت طلب (Opportunistic Pathogens)** هستند (مورد بالینی ۲-۲۴). حساسترین افراد به عفونت‌های ریوی کمپلکس بورخولدریا سپاسیا و بورخولدریا گلادیولی، افرادی می‌باشند که بیماری سیستیک فیبروزیس یا بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD یک نوع نقص ایمنی اولیه است که در این بیماری فعالیت میکروب کشی داخل سلولی گلبول‌های سفید دچار اختلال می‌باشد) دارند. کلونیزاسیون کمپلکس بورخولدریا سپاسیا در مجرای تنفسی افراد مبتلا به سیستیک فیبروزیس (Cystic Fibrosis)، پیش آگهی ضعیفی داشته و منعی برای پیوند ریه در این افراد می‌باشد. بورخولدریا سپاسیا کمپلکس همچنین مسئول UTIs در بیماران دارای کتتر، سپتی سمی (به ویژه در بیماران دارای کتترهای درون عروقی آلوده) و دیگر عفونت‌های فرصت‌طلب، می‌باشد. بجز عفونت‌های تنفسی، کمپلکس بورخولدریا سپاسیا سطح بیماریزایی پایینی داشته و عفونت‌های ایجاد شده توسط این ارگانیسم‌ها معمولا منجر به مرگ نمی‌گردد.

بورخولدریا پسودومالئی ساپروفیتی است که در خاک، آب و سبزیجات یافت می‌شود. این باکتری در جنوب شرق آسیا، هندوستان، آفریقا، و استرالیا اندمیک است. عفونت‌ها بوسیله تنفس و یا به میزان کمتر توسط تلقیح پوستی کسب می‌شوند. اکثر افرادی که با *بورخولدریا پسودومالئی* تماس داشته‌اند، بدون علامت باقی می‌مانند. به هر حال، الکلی‌ها، دیابتی‌ها و افراد مبتلا به بیماری کلیوی یا ریوی مزمن، مستعد عفونت‌های فرصت‌طلب ناشی از این ارگانیسم می‌باشند. این عفونت‌ها **ملیوئیدوزیس (Melioidosis)** نامیده می‌شوند (*melis* به معنی کج خلقی، *eidos* به معنی شبیه، *osis* به معنی وضعیت: این بیماری مشابه دیستمپر اسب (Equine Distemper) یا گلاندرز (Glanders) ایجاد شونده توسط بورخولدریا مالئی می‌باشد). مواجهه با باکتری از طریق مسیر پوستی، منجر به **عفونت موضعی** و چرکی در پوست همراه با لنفادنیت ناحیه‌ای، تب و بیقراری می‌گردد. این شکل از بیماری بدون بجا گذاشتن عارضه بهبود می‌یابد و یا سریعا به سمت سپسیس شدید پیشرفت می‌نماید. **بیماری ریوی (Pulmonary Disease)**، بعد از مواجهه تنفسی روی می‌دهد و شدت آن از برونشیت ملایم تا پنومونی نکروز

مورد بالینی ۲-۲۴. ایجاد بیماری گرانولوماتوز توسط بورخولدریا

Mclean-Tooke و همکارانش، لنفادنیت گرانولوماتوز را در یک فرد ۲۱ ساله شرح دادند. مرد سابق‌های از کاهش وزن، تب، هپاتواسپلنومگالی و لنفادنوپاتی گردن داشت. در طی ۳ سال اخیر، در طی دو نوبت از غده‌های لنفاوی بزرگ شده او بیوپسی تهیه شد و آزمایش بافت شناسی وجود لنفادنیت گرانولوماتوز را مشخص نمود. تشخیص بالینی، احتمال سارکوئیدوز را مطرح کرد و فرد با پردنیزولون ۲۰ میلی گرم درمان شد. در طی ۲۴ ماه بعد، بیمار از نظر بالینی سالم باقی ماند، با این وجود، او پان سایتوپنی داشت و در هنگام بیوپسی مغز استخوان، گرانولوما مشاهده شد. در طی بستری بودن در بیمارستان، بیمار دچار سرفه گشت. از نمونه بیوپسی ریه و لاواژ برونکوآلوئلار (BAL)، کشت به عمل آمد و از هر دو نمونه بورخولدریا سپاسیا جداسازی گردید. ارزیابی ایمونولوژیک بعدی از بیمار، وجود بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD یک نوع بیماری ژنتیکی است) را تأیید نمود. این مطالعه، حساسیت مبتلایان به CGD را عفونت‌های بورخولدریایی نشان داد.

دهنده (Necrotizing pneumonia) متغیر است. ایجاد حفرات در ریه (Cavitation) در صورت عدم درمان ضد میکروبی مناسب می‌تواند به سمت سپسیس شدید و مرگ پیشرفت نماید. بورخولدریا پسودومالئی (*Burkholderia pseudomallei*) در برنامه‌های تولید سلاح‌های بیولوژیک (Biologic Weapons) استفاده می‌شود، بنابراین کار بر روی این ارگانیسم تنها در آزمایشگاه‌های دارای مجوز میسر است و جداسازی باکتری از یک بیمار تحت نظارت و مداخله سازمان بهداشت عمومی، می‌باشد. جداسازی بورخولدریا پسودومالئی برای اهداف تشخیصی باید به دقت انجام شود زیرا این ارگانیسم همانند پاتوژن‌های تنفسی از قبیل *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* به شدت عفونت زا (Highly Infectious) است.

گونه‌های *بورخولدریا*، حساس به **تری متوپریم- سولفامتوکسازول (Trimethoprim- sulfamethoxazole [TMP-SMX])** هستند که باعث تشخیص آن‌ها از پسودوموناس آئروژینوزا می‌گردد. *پسودوموناس آئروژینوزا* همواره به تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول مقاوم است. اگر چه این باکتری‌ها در محیط آزمایشگاه به پیپراسیلین، سفالوسپورین‌های وسیع الطیف و سیپروفلوکساسین حساس به نظر می‌رسند ولی پاسخ بالینی آن‌ها به این داروها، معمولا ضعیف است.

مورد بالینی ۳-۲۴. عفونت‌های منتشره استنوتروفوموناس در یک بیمار مبتلا به نوتروپنی

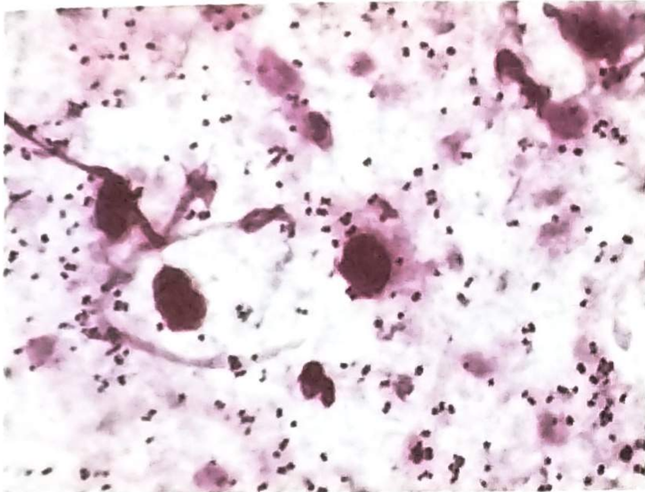
Wan-Yee و همکارانش، دختربچه ۸ ساله چینی را که لوکمی میلوئیدی حاد و نیز سابقه‌ای از عود عفونت‌های قارچی و باکتریایی (در طی درمان لوکمی خود) را داشت، توصیف نمودند. عفونت‌ها شامل آسپرژیلوس ریوی و سپتی سمی با کلبسیلا، انتروباکتر، استافیلوکوکوس، استرپتوکوکوس و باسیلوس بودند. این دختربچه در طی نوتروپنی شدید با مروپنم (یک آنتی بیوتیک کارباپنم) و آمیکاسین (یک آمینوگلیکوزید) درمان می‌شد، اما دچار باکتریمی با استنوتروفوموناس مالتوفیلیا گردید که به تری متوپریم ـ سولفامتوکسازول (TMP-SMX) حساس بود. در طول چند روز بعد، او دچار ضایعات پوستی ندولار، اریتماتوز و دردناک گردید. استنوتروفوموناس مالتوفیلیا از بیوپسی یک ضایعه جداسازی گشت. TMP-SMX منجر به بهبودی تدریجی لزیون‌های پوستی شد. این مطالعه، توانایی استنوتروفوموناس مالتوفیلیا را در ایجاد بیماری در افرادی که دچار نقص ایمنی هستند و کارباپنم دریافت می‌کنند، به طور مشخص، استنوتروفوموناس یکی از معدود باکتری‌های گرم منفی است که به طور ذاتی به کارباپنم مقاوم است و به TMP-SMX سولفامتوکسازول حساس می‌باشد.

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا در ابتدا در جنس پسودوموناس طبقه بندی شد، سپس در جنس *گزانتوموناس* (*Xanthomonas*) قرار گرفت و بعد از آن به جنس *استنوتروفوموناس* انتقال یافت. علیرغم ابهام ایجاد شده بوسیله این تغییرات تاکسونومیک، اهمیت بالینی این پاتوژن فرصت طلب بخوبی شناسایی شده است. این باکتری مسئول ایجاد عفونت در بیماران ضعیف شده دارای نقص در مکانیسم‌های دفاعی می‌باشد. همچنین، به علت اینکه *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* نسبت به آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام و آمینوگلیکوزیدهای مورد استفاده به طور متداول، مقاوم است، بیمارانی که به صورت طولانی مدت از این آنتی بیوتیک‌ها استفاده می‌کنند، در خطر کسب عفونت‌های ناشی از استنوتروفوموناس می‌باشند.



شکل ۶-۲۴. رنگ آمیزی گرم *اسینتوباکتر بائومانی* (فلش آبی) و *پسودوموناس آئروژینوزا* (فلش قرمز).



شکل ۷-۲۴. رنگ آمیزی گرم *موراکسلا کاتارالیس*.

شایع‌ترین عفونت‌های بیمارستانی ایجاد شده توسط *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا*، باکتریمی و پنومونی است که هر دو عفونت، با بروز بالای عوارض جانبی و مرگ ارتباط دارند (مورد بالینی ۳-۲۴). در عفونت‌های بیمارستانی ناشی از این ارگانیسم ردپای استفاده از کتترهای وریدی آلوده، محلول‌های ضد عفونی کننده، دستگاه تهویه مکانیکی و ماشین‌های یخ ساز آلوده دیده می‌شود.

درمان ضد میکروبی، به علت مقاومت این ارگانیسم به بسیاری از داروهای رایج مورد استفاده، پیچیده است. بر خلاف اکثر باسیل‌های گرم منفی، *استنوتروفوموناس* همواره به کارباپنم‌ها (ایمی پنم، مروپنم، ارتاپنم (Ertapenem)، دوری پنم) مقاوم است و به طور تیپیک به تری متوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMX) حساس می‌باشد. اگرچه مقاومت افزایش یافته در برخی مطالعات گزارش شده است. درمان با TMP-SMX (اگر حساس باشد) یا با سیپروفلوکساسین همراه با تیکارسیلین - کلاوولانات یا سفتازیدیم معمولاً مؤثر است.

اسینتوباکتر

اسینتوباکترها کوکوباسیل‌های گرم منفی، درشت، **هوازی اجباری** (Strictly Aerobic) و اکسیداز منفی (Oxidase Negative) هستند (شکل ۶-۲۴). این باکتری‌ها ساپروفیت بوده و در همه جا وجود دارند و از طبیعت و بیمارستان قابل جداسازی هستند و آن‌ها قادر به زنده ماندن هم در سطوح مرطوب از قبیل دستگاه تهویه مکانیکی و هم در سطوح خشک مانند پوست انسان هستند (معمولا بقا باسیل‌های گرم منفی در سطوح خشک نظیر پوست انسان غیر معمول می‌باشد). این باکتری‌ها، همچنین بخشی از فلور نرمال اوروفارنکس تعداد کمی از افراد سالم بوده و می‌توانند در طی بستری شدن در بیمارستان به میزان بالایی تکثیر یابند. جنس *اسینتوباکتر* می‌تواند به دو گروه تقسیم شود: گونه‌های اکسید کننده گلوکز (**اسینتوباکتر بائومانی (A. baumannii)**) شایع ترین گونه است) و گونه‌های غیر اکسید کننده گلوکز (**اسینتوباکتر لوفی (A. lwoffii)** و **اسینتوباکتر همولیتیکوس (A. haemolyticus)** شایع‌ترین گونه‌ها هستند). اغلب عفونت‌های انسانی بوسیله اسینتوباکتر بائومانی ایجاد می‌گردند.

اسینتوباکترها، **پاتوژن‌های فرصت طلبی (Opportunistic Pathogens)** هستند (کادر ۲-۲۴ را ببینید) که باعث ایجاد عفونت‌ها در مجرای تنفسی، مجرای ادراری، زخم‌ها و همچنین سپتی سمی می‌گردند. افراد دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، افرادی که تحت جراحی قرار گرفته‌اند یا افرادی که از دستگاه تنفس مصنوعی استفاده می‌کنند، در معرض خطر عفونت‌های *اسینتوباکتر* هستند. عفونت‌های بیمارستانی زخم و عفونت‌های تنفسی در بیماران بستری در بیمارستان یک معضل جدی می‌باشد، زیرا بسیاری از عفونت‌ها توسط

سویه‌های مقاوم به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها شامل کارباپنم‌ها، ایجاد می‌گردد. درمان ویژه باید توسط تست‌های تعیین حساسیت در محیط آزمایشگاه انتخاب گردد. در هنگام انتخاب کارباپنم‌ها یا کلیستین باید مراقب بود زیرا تست‌های آزمایشگاهی ممکن است بطور قابل اعتمادی نتوانند سویه‌های با مقاومت ناهمگون (یعنی زیرخانواده بسیار مقاومی از ارگانیسم‌ها) را شناسایی نمایند.

موراکسلا

همانند دیگر جنس‌هایی که در این بخش بحث شد، جنس موراکسلا بر اساس آنالیز اسیدنوکلئیک شناسایی شده است. اگرچه گونه‌هایی که در این جنس طبقه بندی می‌شوند دائما در حال تغییر هستند، *موراکسلا کاتارالیس* مهمترین پاتوژن است. موراکسلا کاتارالیس دیپلوکوک گرم منفی، هوازی مطلق (Strictly Aerobic) و اکسیداز مثبت (Oxidase Positive) می‌باشد (شکل ۷-۲۴). این ارگانیسم عامل شایع برونشیت و برونکوپنومونی (در بیماران مسن مبتلا به بیماری مزمن ریوی)، سینوزیت و اووتیت است (کادر ۱-۲۴ را ببینید). سینوزیت و اووتیت غالبا در افراد از قبل سالم رخ می‌دهند. اکثر ایزوله‌ها بتالاکتاماز تولید کرده و به پنی‌سیلین‌ها مقاوم می‌باشند. با این وجود، این باکتری‌ها به اغلب آنتی بیوتیک‌های دیگر شامل سفالوسپورین‌ها، اریترومایسین، تتراسایکلین، تری متوپریم سولفامتوکسازول و ترکیب پنی‌سیلین‌ها و مهار کننده‌های بتالاکتاماز (مانند اسیدکلاوولانیک) همواره حساس هستند.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

مردی ۶۳ ساله به مدت ۲۱ روز جهت کنترل لوکمی در بیمارستان بستری گشت. سه روز بعد از پذیرش بیمار، یک عفونت مجرای ادراری توسط اشریشیاکلی ایجاد شد. او به مدت ۱۴ روز با آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف درمان شد. در روز ۲۱ بستری شدن، بیمار دچار تب و لرز گردید. در طی ۲۴ ساعت کاهش فشار خون و نیز ضایعات پوستی ایکتمیک به وجود آمد. علی‌رغم درمان وسیع با آنتی بیوتیک‌ها، بیمار فوت کرد. کشت‌های متعدد خون از نظر وجود پسودوموناس آئروژینوزا مثبت بود.

۱. چه فاکتورهایی در این فرد خطر ایجاد عفونت توسط پسودوموناس آئروژینوزا افزایش میدهند؟

۲. کدام فاکتورهای ویرولانس در این ارگانیسم، باعث تبدیل آن به یک پاتوژن جدی می‌گردد؟ این فاکتورها چه تاثیرات بیولوژیکی دارند؟

۳. سه مکانیسم مقاومت آنتی بیوتیکی در پسودوموناس آئروژینوزا را نام ببرید؟

۴. چه بیماری‌هایی توسط کمپلکس بورخولدریا سپاسیا، استنوتروفروموناس مالتوفیلیا، اسینتوباکتر بائومانی و موراکسلا کاتارالیس ایجاد می‌شوند؟ از کدام آنتی بیوتیک‌ها می‌توان جهت درمان این عفونت‌ها استفاده نمود؟

پاسخ‌ها

۱. *پسودوموناس آئروژینوزا* یک پاتوژن فرصت‌طلب است. بیماران با شرایط پزشکی که سیستم ایمنی آنها را تضعیف می‌کند (برای مثال، لوکمی، درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی) در معرض بیشترین خطر عفونت ناشی از این ارگانیسم قرار دارند. همچنین، پسودوموناس آئروژینوزا به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بوده و درمان قبلی با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌تواند کلونیزاسیون و متعاقب آن عفونت ناشی از *پسودوموناس آئروژینوزا* را سبب شود.

۲. *پسودوموناس آئروژینوزا* دارای فاکتورهای بیماریزایی مختلفی است که این باکتریها را تبدیل به یک پاتوژن فرصت‌طلب مهم می‌کند. این باکتریها می‌توانند از طریق ادهسین‌های پیلی و غیرپیلی به سلول‌های میزبان اتصال یابند. همچنین کپسول می‌تواند بعنوان یک ادهسین عمل کند و در فاگوسیتوز اختلال ایجاد نماید. علاوه براین، باکتریها ETA تولید می‌کنند که سنتز پروتئین را متوقف می‌کند و باعث آسیب بافتی مشاهده شده در عفونت‌های جلدی، چشمی و تنفسی می‌گردد. انواع آنزیم‌های دیگر (اگزوآنزیم‌های S و T، الاستاز، آلکالین پروتئاز، فسفولیپاز C) در آسیب بافتی مشخصه عفونت‌های پسودوموناس کمک می‌کنند. مقاومت آنتی‌بیوتیکی، درمان این ارگانیسم را دشوار می‌سازد.

۳. موتاسیون در پروتئین‌های پورین، نفوذ بسیاری از کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی از طریق غشای خارجی به درون سلول را با مشکل روبرو می‌سازد. همچنین *پسودوموناس* انواعی از بتالاکتازها را تولید می‌کند که می‌توانند آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام شامل کارباپنم‌ها از جمله ایمی‌پنم و مروپنم را غیرفعال کنند. بطور غیرشایع، *پسودوموناس آئروژینوزا* می‌تواند خروج (Efflux) آنتی‌بیوتیک را از سلول افزایش دهد و غلظت داخل سلولی آنتی‌بیوتیک را به غلظت‌های غیرموثر کاهش دهد.

۴. **کمپلکس بورخولدریاسپاسیا**، مجموعه‌ای از گونه‌هایی است که با عفونت‌های تنفسی در بیماران مبتلا به CF یا CGD، UTIs در بیماران دارای کتتر، سپتی سمی در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی ارتباط دارد. عفونت‌ها می‌توانند با تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول درمان شوند. استنوتروفوموناس مالتوفیلیا یک پاتوژن فرصت‌طلب بوده که عمدتاً باعث عفونت‌ها (باکتریمی، پنومونی، عفونت‌های زخم، UTIs) در بیماران ناتوان با نقص در مکانیسم‌های دفاعی می‌گردد. مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این ارگانیسم شایع بوده و تری‌متوپریم- سولفاکسازول موثرترین آنتی‌بیوتیک می‌باشد. لووفلوکساسین و سفتازیدیم همچنین یک پاتوژن فرصت‌طلب است که غالباً باعث عفونت‌های دستگاه تنفسی می‌شود. همچنین این ارگانیسم با عفونت‌های زخم و UTIs ارتباط دارد. مقاومت به بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها گزارش شده است، بنابراین درمان موثر نیازمند انجام تست‌های حساسیت در آزمایشگاه می‌باشد. درمان تجربی برای عفونت‌های شدید باید ترکیبی از بتالاکتام وسیع‌الطیف (برای مثال، سفتازیدیم، ایمی‌پنم) و یک آمینوگلیکوزید باشد. موراکسلا کاتارالیس عامل شایع از برونشیت و برونکوپنومونی در بیماران مسن مبتلا به بیماری تنفسی مزمن، سینوزیت و اووتیت می‌باشد. اگرچه اغلب ایزوله‌ها به پنی‌سیلین‌ها مقاومند، اما این باکتریها معمولاً به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها حساس می‌باشند.

فصل ۲۵

کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر

خانمی ۲۶ ساله با سابقه ۴۸ ساعت از درد شکمی تحتانی همراه با حدود ۲۰ بار مدفوع آبکی در روز که حاوی موکوس و خون می‌باشد به بیمارستان مراجعه کرده بود. او دارای تب بود و واجد حساسیت شکمی منتشر بود. در کشت مدفوع معمولی هیچ نوع پاتوژن‌هایی جدا نشدند اما نمونه‌ها روی محیط انتخابی کمپیلوباکتر نیز تلقیح شدند و در شرایط میکروآئروفیلیک در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. آزمایش پلیت‌ها پس از ۴۲ ساعت وجود کلونی‌های پهن، غیرهمولتیک و موکوئیدی را نشان داد که در ادامه به عنوان کمپیلوباکتر ژژونی شناسایی شدند.

با وجودی که کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر برای سال‌های طولانی شناسایی شده بودند، اما در حال حاضر به عنوان پاتوژن‌های انسانی مهم شناخته شده‌اند.

۱. کدام خصوصیات کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر منجر به تاخیر در کشف آنها شد؟
۲. کمپیلوباکتر با کدام دو اختلال ایمنی مرتبط است؟
۳. چگونه هلیکوباکتر در معده زنده می‌ماند؟

پاسخ‌ها

۱. *کمپیلوباکتر* در قدرت بزرگنمایی میکروسکوپ نوری نازک است و معمولاً در نمونه‌هایی که رنگ‌آمیزی گرم شده‌اند مشاهده نمی‌شود. رشد *کمپیلوباکتر ژژونی* و *کمپیلوباکتر کولی* نیازمند انکوباسیون در دمای بالا و در شرایط میکروآئروفیل همراه با دی‌اکسیدکربن می‌باشد. همچنین *هلیکوباکتر* به سختی رشد می‌کند و نیازمند محیط غنی شده، شرایط میکروآئروفیل و انکوباسیون طولانی مدت می‌باشد.
۲. سندروم گیلن‌باره- آرتریت واکنشی.
۳. *هلیکوباکتر پیلوری* از طریق تولید پروتئین‌های مهارکننده اسید از تولید اسید معده جلوگیری می‌کند و با تولید آمونیاک حاصل از فعالیت اوره‌آز، اسیدهای معدی را خنثی می‌نماید. باکتری‌ها به شدت متحرک بوده و سریعاً از مخاط معده عبور کرده و به سلول‌های اپی‌تلیال معده متصل و سپس به سلول‌ها نفوذ می‌کنند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

کمپیلوباکتر

کلمات کلیدی

باسیل‌های خمیده، گاستروانتریت، سندروم گلین – باره.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی، خمیده و نازک هستند.
- فاکتورهایی که چسبیدن، حرکت و تهاجم به مخاط روده را تنظیم می‌کنند به طور محدود شناسایی شده‌اند.
- دوز مورد نیاز جهت ایجاد بیماری بالا است مگر اینکه اسیدهای معدی خنثی شده باشند یا وجود نداشته باشند.

اپیدمیولوژی

- عفونت مشترک بین انسان و دام (زئونوتیک)، ماکیانی که به طور صحیح تهیه نشده‌اند منبع شایع عفونت‌های انسانی هستند.
- عفونت از طریق مصرف غذای آلوده، شیر غیرپاستوریزه یا آب آلوده کسب می‌شوند.
- گسترش فرد به فرد غیرمعمول است.
- در تمام جهان گسترش دارد و عفونت‌های روده‌ای در تمام طول سال دیده می‌شوند.

بیماری‌ها

- شایع‌ترین بیماری انتریت حاد است که همراه با اسهال، کسالت، تب و درد شکمی می‌باشد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

- اعتقاد بر این است که سندروم گلین - باره یک بیماری خودایمنی می‌باشد که از طریق بروز واکنش آنتی‌ژنی متقاطع بین اولیگوساکاریدهای موجود در دیواره کپسول باکتریایی و گلیکواسفنگولیپیدهای موجود بر روی سطح بافت‌های عصبی ایجاد می‌شود.
- اغلب عفونت‌ها خود محدود شونده هستند اما می‌توانند برای یک هفته یا بیشتر ادامه داشته باشند.
- کمپیلوباکتر فتوس با سپتی‌سمی همراه بوده و در ارگان‌های مختلفی منتشر می‌شود.

تشخیص

- شناسایی میکروسکوپی باسیل‌های گرم منفی S شکل و نازک در نمونه‌های مدفوع اختصاصی است اما حساس نیست.
- آزمایش‌های تجاری تکثیر اسیدنوکلئیک مولتیپلکس برای پاتوژن‌های روده‌ای بسیار حساس و اختصاصی هستند و به خصوص برای شناسایی عفونت‌های کمپیلوباکترفتوس و کمپیلوباکتر ژژونی مفید می‌باشند.
- کشت نیاز به استفاده از محیط‌های اختصاصی و انکوباسیون در شرایط کاهش اکسیژن، افزایش دی‌اکسیدکربن و (برای گونه‌های ترموفیل) افزایش دماها می‌باشد، نیاز به انکوباسیون برای مدت ۲ روز یا بیشتر بوده و نسبتاً غیرحساس است مگر اینکه از محیط‌های تازه استفاده شود.
- شناسایی آنتی‌ژن‌های کمپیلوباکتر در نمونه‌های مدفوع به طور متوسط حساس و در مقایسه با کشت بسیار اختصاصی است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- گاستروانتریت خود محدود شونده بوده و به وسیله جایگزینی مایعات و الکترولیت مدیریت می‌شود.
- گاستروانتریت شدید و سپتی‌سمی با اریترومایسین یا آزیترومایسین درمان می‌شوند.
- گاستروانتریت از طریق آماده‌سازی صحیح غذا و مصرف شیر پاستوریزه، قابل پیشگیری است، جلوگیری از آلودگی منابع آبی نیز در کنترل عفونت مؤثر است.
- واکسن‌های تجربی که پلی‌ساکاریدهای کپسولی خارجی را هدف قرار می‌دهند برای کنترل عفونت‌ها در مخازن حیوانی مجوز گرفته‌اند.

هلیکوباکتر پیلوری

کلمات کلیدی

گاستریت، زخم‌های پپتیک، سرطان معده، لنفوما بافت لنفوئیدی، اوره‌آز.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی خمیده هستند.
- تولید اوره‌آز در سطوح بسیار بالا تیپیک هلیکوباکتری‌های معدی (مانند هلیکوباکتری‌پیلوری، تست تشخیصی مهم برای هلیکوباکترپیلوری) است و در هلیکوباکتری‌های روده‌ای غیرشایع می‌باشد.
- فاکتورهای متعددی در کلونیزاسیون معدی، التهاب، تغییر تولید اسید معدی، و تخریب بافتی مشارکت دارند.

اپیدمیولوژی

- عفونت‌ها به ویژه در افرادی که در موقعیت اقتصادی اجتماعی پایینی بوده و یا در ملت‌های در حال توسعه، شایع می‌باشند.
- انسان‌ها مخزن اصلی هستند.
- انتشار فرد به فرد (به طور تیپیک مدفوعی - دهانی) مهم است.
- بیماری در همه جا و در سراسر جهان وجود دارد و فاقد بروز فصلی است.

بیماری‌ها

- *هلیکوباکتری پیلوری* عامل مهم گاستریت حاد و مزمن، زخم‌های پپتیک، آدنوکارسینوما معده، لنفوما بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط است.

تشخیص

- روش میکروسکوپی: آزمایش هیستولوژیک نمونه‌های بیوپسی حساس و اختصاصی است.
- تست اوره‌آز نسبتاً حساس و بسیار اختصاصی است، تست اوره تنفسی یک تست غیرتهاجمی است.
- تست آنتی‌ژن *هلیکوباکترپیلوری* حساس و اختصاصی بوده و با استفاده از نمونه‌های مدفوعی انجام می‌شود.
- کشت نیاز به انکوباسیون در شرایط میکروآئروفیلیک دارد، رشد آهسته است، کشت نسبتاً غیرحساس است مگر اینکه بیوپسی‌های متعددی کشت داده شوند.
- سرولوژی برای مشخص کردن تماس با *هلیکوباکترپیلوری* مفید است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- رژیم‌های متعددی برای درمان عفونت‌های هلیکوباکتر پیلوری ارزیابی شده‌اند. درمان ترکیبی متشکل از مهارکننده پمپ پروتون (مانند اومپرازول)، ماکرولید (مانند کلاریترومایسین)، و بتالاکتام (مانند آموکسی‌سیلین) برای مدت ۲ هفته میزان موفقیت بالایی داشته است.
- درمان پیشگیری‌کننده افراد کلونیزه‌شده مفید نبوده است و به طور بالقوه دارای اثرات بدی از قبیل مستعد نمودن بیماران به آدنوکارسینوماهای قسمت تحتانی مری، می‌باشد.
- در حال حاضر واکسن‌های انسانی در دسترس نیستند.

دو خانواده از باکتری‌های گرم منفی فنری‌شکل وابسته و دارای اهمیت بالینی وجود دارند: کمپیلوباکتریاسیه که شامل کمپیلوباکتر بوده و هلیکوباکتریاسیه که شامل *هلیکوباکتر* می‌باشد (جدول ۱-۲۸). اعضاء این خانواده‌ها دارای دو خصوصیت مهم مشترک هستند که مشکلاتی را در جداسازی ارگانیسم‌ها در کشت و شناسایی با استفاده از آزمایش بیوشیمیایی سنتی ایجاد می‌کنند. این خصوصیات شامل موارد زیر می‌باشند: (۱) احتیاج به شرایط میکروآئروفیلیک برای رشد (یعنی رشد فقط در حضور غلظت پایین اکسیژن و افزایش غلظت دی‌اکسیدکربن) انجام می‌شود و (۲) عدم توانایی تخمیر و اکسیداسیون کربوهیدرات‌ها.

کمپیلوباکتر

جنس *کمپیلوباکتر* شامل باسیل‌های کوچک گرم منفی (۰/۲ تا ۰/۵ میکرومتر عرض و ۰/۵ تا ۵ میکرومتر طول)، متحرک و به شکل کاما (Comma-shaped) می‌باشند (شکل ۱-۲۵) که باکتری‌ها در کلونی‌های کهنه‌تر ممکن است به شکل کوکوئید بنظر برسند تا شبیه به باسیل. بیش از ۵۰ گونه و زیر گونه امروزه تشخیص داده شده است، که بیشتر آن‌ها با بیماری‌های انسان مرتبط می‌باشند اما فقط ۴ گونه پاتوژن‌های انسانی شایع می‌باشند (جدول ۲-۲۵).

بیماری‌های عمده ناشی از کمپیلوباکترها گاستروانتریت و سپتی سمی می‌باشند. *کمپیلوباکتر* شایع ترین عامل گاستروانتریت باکتریایی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است که کمپیلوباکتر ژژونی مسئول اغلب عفونت‌ها بوده و کمپیلوباکتر کلی (Campylobacter coli) مرتبط با موارد کمی از گاستروانتریت ناشی از *کمپیلوباکتر* در ایالات متحده آمریکا می‌باشد (به طور شایع‌تری در کشورهای در حال توسعه مشاهده شده است). بروز گاستروانتریت ناشی از کمپیلوباکتر آپسالینسیس به دلیل آنکه ارگانیسم به وسیله آنتی بیوتیک‌هایی که در محیط جداسازی برای سایر کمپیلوباکترها استفاده می‌شود، مهار می‌گردد، نامشخص است. هر چند، برخی تخمین می‌زنند که ۱۰ درصد از گاستروانتریت‌های ناشی از کمپیلوباکتر توسط *کمپیلوباکتر* آپسالینسیس ایجاد می‌شود.

برخلاف گونه‌های دیگر *کمپیلوباکتر*، کمپیلوباکتر فتوس (Campylobacter fetus) معمولا عامل عفونت‌های سیستمیک مانند باکتریمی، ترومبوفلبیت سپتیک (Septic Thrombophlebitis)، آرتریت، سقط‌های عفونی و مننژیت می‌باشد.

فیزیولوژی و ساختار

تشخیص نقش کمپیلوباکترها در بیماری‌های گاستروانتریت (GI) با تاخیر بود، زیرا این ارگانیسم‌ها در اتمسفری با غلظت پایین اکسیژن (۵ تا ۷ درصد) درصد و دی‌اکسیدکربن افزایش یافته (۵ تا ۱۰ درصد) بهترین رشد را دارند. اینها شرایط انکوباسیون معمول مورد استفاده برای کشت‌های باکتریایی نیستند. علاوه بر این، کمپیلوباکتر ژژونی در حرارت ۴۲ درجه سانتی‌گراد بهتر از ۳۷ درجه سانتی‌گراد رشد می‌کند. از این خصوصیات در جداسازی انتخابی کمپیلوباکترهای بیماریزا در نمونه‌های مدفوع استفاده می‌گردد. از اندازه کوچک این ارگانیسم‌ها (۰/۲ تا ۰/۵ میکرومتر در قطر) برای جداسازی باکتری در روش فیلتراسیون نمونه‌های مدفوعی (Filtration of Stool Specimens) استفاده می‌گردد. کمپیلوباکترها از فیلترهای ۰/۴۵ میکرومتری عبور می‌کنند در حالی که سایر باکتری‌ها باقی می‌مانند. گرچه این خصوصیت منجر به کشف نخستین کمپیلوباکترها (مدفوع‌هایی که برای جستجو ویروس‌ها، فیلتراسیون شدند) شد، متاسفانه فیلتراسیون نمونه‌های مدفوع یک روش پر زحمت می‌باشد و در اغلب آزمایشگاه‌های بالینی استفاده نمی‌شود. کمپیلوباکترها دارای ساختار دیواره سلولی با کپسول پلی‌ساکاریدی خارجی است، با این وجود به جای لیپوپلی‌ساکاریدهای (LPS) با فعالیت اندوتوکسینی که در باکتری‌های گرم منفی دیگر دیده می‌شوند کمپیلوباکترها لیپواولیگوساکاریدها (Lipooligosaccharides) را بیان می‌کنند. پلی‌ساکاریدهای کپسولی (Capsular Polysaccharides [CPS]) در بیماریزایی باکتری‌ها نقش دارند و اهداف تولید واکسن هستند.

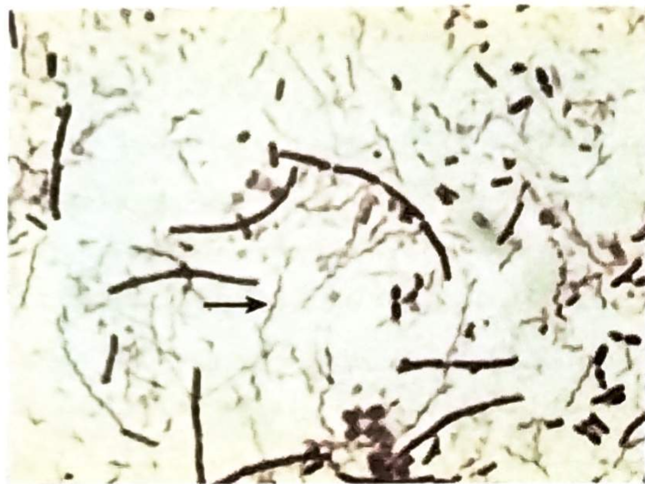
بیماریزایی و ایمنی

اگرچه ادهسین‌ها، آنزیم‌های سایتوتوکسیک و

جدول ۱-۲۵. گونه‌های مهم کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر

ارگانیسم	ریشه تاریخی
کمپیلوباکتر (*Campylobacter*)	*kampylos* به معنی خمیده، *bacter* به معنی باسیل (یک باسیل خمیده).
کمپیلوباکتر ژژونی (*C. jejuni*)	*jejuni* از ژژنوم گرفته شده است.
کمپیلوباکتر کلی (*C. coli*)	*coli* از کلون گرفته شده است.
کمپیلوباکتر فتوس (*C. fetus*)	*fetus* اشاره به مشاهدات اولیه‌ای دارد که این باکتری سبب عفونت‌های نوزادان می‌شد.
کمپیلوباکتر آپسالینسیس (*C. upsaliensis*)	*upsaliensis* ایزوله‌های اولیه از مدفوع سگ‌ها در کلینیک دام‌های کوچک در آپسالا سوئد جدا شد.
هلیکوباکتر (*Helicobacter*)	*helix* به معنی فنری، *bacter* به معنی باسیل (یک باسیل فنری).
هلیکوباکتر پیلوری (*H. pylori*)	*Pylorus* به معنی بخش تحتانی معده.
هلیکوباکتر سینائدی (*H. cinaedi*)	*cinaedi* از عبارت همجنس باز گرفته شده است (ارگانیسم برای اولین بار از افراد همجنس باز مبتلا به گاستروانتریت جدا شده است).
هلیکوباکتر فنلیا (*H. fennelliae*)	*Fennelliae* پس از C. Fennell ، کسی که اولین بار ارگانیسم را جدا نمود، نامگذاری شد.

انتروتوکسین‌ها در *کمپیلوباکتر ژژونی*، تشخیص داده شده‌اند، ولی نقش اختصاصی آن‌ها در بیماری به خوبی شناخته نشده است. واضح است که احتمالا بیماری تحت تاثیر دوز عفونی قرار دارد. ارگانیسم‌ها هنگامی که در معرض



شکل ۱-۲۵. کشت مخلوط باکتری‌های موجود در مدفوع. کمپیلوباکتر ژژونی، باسیل‌های گرم منفی، خمیده و نازک است (به فلش توجه کنید).

اسید معده قرار می‌گیرند کشته می‌شوند، بنابراین شرایطی که منجر به کاهش ترشح اسید معده شده و یا اسید معده را خنثی می‌کنند برای ایجاد بیماری مساعد است. همچنین وضعیت سیستم ایمنی بیمار روی شدت بیماری تاثیر دارد. افرادی که در جمعیت با بیماری اندمیک بالا زندگی می‌کنند، به دلیل تولید آنتی بادی‌های اختصاصی سرمی و ترشحی قابل اندازه‌گیری، شدت بیماری پایین می‌باشد. همانطور که انتظار می‌رود عفونت ناشی از کمپیلوباکتر ژژونی در بیماران مبتلا به هیپوگاماگلوبینمی (Hypogammaglobulinemia) شدیدتر و طولانی‌تر می‌باشد.

بیماری معدی روده‌ای (GI) ناشی از *کمپیلوباکتر ژژونی* آسیب بافت شناسی بارزی به سطوح موکوسی ژژنوم (نام گذاری این گونه به همین خاطر می‌باشد)، ایلئوم و کولون وارد می‌کند. در سطح مخاطی زخم، ادم، خون همراه با

جدول ۲-۲۵. گونه‌های کمپیلوباکتر شایع مرتبط با بیماری انسان

گونه	میزبان‌های مخزن شایع	بیماری انسانی
کمپیلوباکتر ژژونی	ماکیان، گوسفند، گاو	گاستروانتریت، عفونت‌های خارج روده ای، سندروم گیلن باره (Guilliain-Barre Syndrome) و آرتریت واکنشی (Reactive Arthritis).
کمپیلوباکتر کلی	خوک‌ها، ماکیان، گوسفند، پرندگان	گاستروانتریت، عفونت‌های خارج روده ای.
کمپیلوباکتر فتوس	گاو، گوسفند	عفونت‌های عروقی (مثل: سپتی سمی، ترومبوفلبیت سپتیک، اندوکاردیت)، مننگوآنسفالیت، گاستروانتریت.
کمپیلوباکتر آپسالینسیس	سگ‌ها، گربه‌ها	گاستروانتریت، عفونت‌های خارج روده ای، سندروم گیلن باره.

موارد Bold شده نشان دهنده شایع ترین میزبان ها و بیماری می باشند.

آبســه‌های مخفی در غدد اپی‌تلیال و ارتشاح نوتروفیل‌ها، ســلول‌های مورفونوکلئر و ائوزینوفیل‌هــا در لامینا پروپیا مشاهده می‌شــود. این فرایند التهابی با تهاجم ارگانیسم‌ها به داخل بافــت روده ای تطابق دارد. بــا این وجود، نقش دقیق توکســین‌های سایتوتوکســیک، انتروتوکســین‌ها و اندوتوکسین‌های شناسایی شده در *کمپیلوباکتر ژژونی* جدا شده، ناشناخته باقی مانده است. برای مثال، سویه‌های فاقد فعالیت انتروتوکسینی هنوز کاملا بیماریزا هستند.

کمپیلوباکتــر ژژونــی و *کمپیلوباکتر آپسالینســیس* با **سندروم گیلین باره (Guillain-Barre Syndrome)** که یک اختلال اتوایمیون در سیســتم نورون‌های محیطی بوده و با ضعف متقارن و پیشــرونده طی چند روز مشخص می‌شود و بهبودی کامل پس از ماه‌ها یا بیشــتر حاصل می‌گردد، در ارتباط هستند. اگرچه این سندروم یک عارضه غیرشایع در بیماری ناشــی از کمپیلوباکتر می‌باشد (تقریبا ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ عفونت تشــخیص داده شده)، امّا سندروم در ارتباط با سروتیپ‌های خاصی می‌باشد (عمدتا کمپیلوباکتر ژژونی ســروتیپ O:19 (*C. jejuni* serotype O:19)). اعتقــاد بر این اســت که پاتوژنز این بیماری وابسته به **واکنش متقاطع آنتــی ژنیــک (Antigenic Cross-reactivity)** بین لیپوپلی ســاکاریدهای (Lipopolysaccharides) *کمپیلوباکتــر* و گانگلیوزیدهای (Gangliosides) اعصاب محیطی می‌باشد. بنابراین آنتی بادی‌هایی که بر ضد ســویه‌های اختصاصی *کمپیلوباکتــر* تولید می‌شــوند، می‌توانند به بافت عصبی در سیستم نورون‌هایی محیطی آســیب برسانند. یک اختلال دیگر تاخیــری مرتبط با ایمنی عفونت‌هــای کمپیلوباکتر، آرتریت واکنشــی (Reactive Arthritis) است که با درد و تورم مفصل همراه است و می‌تواند دست‌ها و مچ‌ها و زانوها را درگیــر نموده و برای مدت ۱ هفته تا چند ماه باقی بماند. **آرتریت واکنشــی** با شدت بیماری اسهالی مرتبط نیست اما در بیمارانی که دارای فنوتیپ HLA-B27 هســتند، شایع‌تر است.

در حالــی که *کمپیلوباکتر ژژونــی* و *کمپیلوباکتر کلی* ندرتا ایجاد باکتریمی می‌کنند (۱/۵ مورد در هر ۱۰۰۰ مورد عفونت‌های روده ای)، کمپیلوباکتر فتوس (*C. fetus*) تمایل دارد از مجرای گوارشی (GI) به جریان خون و مناطق دور انتشــار یابد. بررسی‌های آزمایشــگاهی نشان می‌دهند که کمپیلوباکتر فتوس به کمپلمان و آنتی بادی‌های کشــنده سرمی مقاوم اســت در حالی که *کمپیلوباکتر ژژونی* و سایر گونه‌هــای کمپیلوباکتر ســریعا در مقابل این عوامل از بین می‌روند. کمپیلوباکتر فتوس (*C. fetus*) به وســیله پروتئین شبه کپســولی مقاوم به حرارت (Heat-stable Capsule-like Protein) (**پروتئین S [S Protein]**) پوشیده شده است که با مهار اتصال C3b به باکتری و در نتیجه از کشته شدن به واسطه کمپلمان سرم جلوگیری می‌کند. اگر کمپیلوباکتر فتوس این لایه پروتئینی را از دست بدهد، بیماریزایی را نیز از دســت می‌دهد. باکتریمی معمولا در افراد ضعیف شده و دارای نقص سیستم ایمنی مانند کسانی که بیماری کبدی، دیابت ملیتوس، الکلیســم مزمن یا بدخیمی‌ها دارند شــایع می‌باشد.

اپیدمیولوژی

عفونت‌های *کمپیلوباکتر* **زئونوز (Zoonotic)** هستند و دارای مخازن حیوانی متعددی می‌باشــند (جدول ۲-۲۵ را ببینید). انســان‌ها پس از مصرف غذا، شــیر یا آب آلوده با *کمپیلوباکتر ژژونی* و *کمپیلوباکتر کلی* دچار عفونت می‌شوند و **گوشت ماکیان آلوده (Contaminated Poultry)** مسئول نیمی از عفونت‌های *کمپیلوباکتریایی* در کشــورهای توسعه یافته می‌باشــد. فرآورده‌های غذایی که اســیدهای معده را خنثی می‌کنند (مانند شــیر) به طــور موثری دوز عفونی را کاهــش می‌دهند. انتقال دهانی – مدفوعی از تماس فردی با فرد دیگر ممکن است رُخ دهد، اما **انتقال بیماری از طریق تهیه کنندگان غذا غیر شایع است.** عفونت‌های کمپیلوباکتر آپسالینسیس اغلب پس از تماس مستقیم با سگ‌های اهلی (چه ســگ‌هایی که حامل سالم‌اند و چه حیواناتی که مبتلا به بیماری اسهالی هستند) کسب می‌گردند.

عفونت‌های کمپیلوباکتر شــایع‌ترین بیماری اســهالی باکتریایی در ایالات متحده آمریکا با تخمین بروز ســالانه ۱/۳ میلیون مورد بیماری، بیش از ۱۳۰۰۰ مورد بستری در بیمارستان و ۱۱۹ مورد مرگ همراه با ۱/۷ بیلیون دلار ضرر اقتصادی در مراقبت‌های پزشــکی و از دست رفتن باردهی می‌باشند. احتمالاً تعداد عفونت‌های کمپیلوباکتر حتی بالاتر می‌باشــد زیرا بسیاری از آزمایشــگاه‌ها برای این پاتوژن‌ها بصورت معمول کشــت انجــام نمی‌دهنــد و کمپیلوباکتر

آپسالینسیس به وسیله روش‌های معمول مورد استفاده، جدا نمی‌شود. علی‌رغم افزایش تشخیص‌های ملکولی برای بیماری‌های انتریک مشخص شده که در مقایسه با کشت حساسیت ضعیفی دارند.

بیماری در طول سال بصورت موردی رخ می‌دهد، اما بالاترین شیوع در ماه‌های تابستان می‌باشد. بیماری عمدتاً در کودکان و بالغین جوان مشاهده می‌شود، و پیک دوم بیماری در بالغین بین سنین ۲۰ تا ۴۰ سال رخ می‌دهد. بروز بیماری در کشورهای در حال توسعه بالاتر است. بیماری علامت دار در نوزادان و بچه‌های کم سن و سال و ناقل بدون علامت به فراوانی در بزرگسالان مشاهده می‌شود.

عفونت‌های ناشی از کمپیلوباکتر فتوس نسبتا غیرشایع می‌باشند و سالانه کمتر از ۲۵۰ مورد در ایالات متحده آمریکا گزارش می‌گردد. بر خلاف *کمپیلوباکتر ژژونی*، *کمپیلوباکتر فتوس* اغلب افراد مسن یا دارای نقص ایمنی را مبتلا می‌کند.

بیماری‌های بالینی

عفونت‌های گوارشی (GI) ناشی از *کمپیلوباکتر ژژونی*، *کمپیلوباکتر کلی*، و *کمپیلوباکتر آپسالینسیس* بیشتر بصورت انتریت حاد به همراه اسهال، تب و درد شکمی شدید تظاهر می‌یابند. در اوج بیماری حرکات روده ای در بیماران آلوده در هر روز به ۱۰ بار یا بیشتر می‌رسد و همچنین ممکن است در آزمایش کلی، مدفوع خونی باشد. بیماری عموماً خود محدود شونده است هر چند علائم ممکن است یک هفته یا بیشتر ادامه داشته باشد. طیف تظاهرات بالینی شامل کولیت، درد شکمی شبیه آپاندیسیت حاد (Acute Appendicitis) و باکتریمی می‌باشد. ممکن است عفونت‌های مزمن روده‌ای در افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند (مثلا بیماران مبتلا به نقص ایمنی اکتسابی [AIDS]) ایجاد شود و به درمان به سختی پاسخ دهند. عفونت‌های خارج روده ای متنوعی گزارش شده است، اما نسبتا غیر شایع می‌باشند. سندروم گیلن باره و آرتریت واکنشی از عوارض به خوبی شناخته شده عفونت‌های کمپیلوباکتر می‌باشند (مورد بالینی ۱-۲۵). *کمپیلوباکتر فتوس* از دیگر گونه‌های *کمپیلوباکتر* متفاوت می‌باشد به این دلیل که این گونه مسئول اصلی عفونت‌های درون عروقی [Intravascular] (مثلا سپتی سمی، اندوکاردیت، ترومبوفلبیت سپتیک) و عفونت‌های خارج روده ای (مثلا مننگوآنسفالیت [Meningoencephalitis]، آبسه‌ها) می‌باشد.

مورد بالینی ۱-۲۵. انتریت ناشی از کمپیلوباکتر ژژونی و سندروم گیلن باره

Scully و همکاران، تاریخچه بالینی خانمی ۷۴ ساله که سندروم گیلن باره به دنبال وقوع انتریت کمپیلوباکتر ژژونی در او پیشرفت کرده بود، را شرح می‌دهند. بعد از ۱ هفته، اسهال آبکی، تهوع، درد شکمی، ضعف و خستگی، بیمار به لکنت شدید گرفتار شده بود. او را به بیمارستان انتقال دادند، در آنجا قادر به صحبت کردن نبود ولی تمایل به نوشتن داشت. او به بی حسی اطراف دهان، افتادن پلک بالایی هر دو چشم و ضعف صورت اشاره کرد و مردمک چشم او عکس العملی نشان نمی‌داد. آزمایشات نورولوژیکی، ضعف ماهیچه دو طرفه در بازوها و قفسه سینه او را نشان می‌داد. دومین روز بستری، ضعف ماهیچه ای او به طرف ران‌های او گسترش یافت. روز سوم بستری، وضعیت ذهنی بیمار نرمال بود اما او فقط می‌توانست انگشت شست خود را به کندی حرکت دهد و نمی‌توانست پاهای خود را حرکت دهد. احساس به نور عادی بود اما عکس العمل‌های عمیق زردپی را نداشت. کمپیلو باکتر ژژونی از کشت مدفوع او در زمان بستری شدنش کشف شد و تشخیص بالینی سندروم گیلن باره شد. علی رغم درمان دارویی شدید، بیمار نقایص عصبی قابل توجهی ۳ ماه بعد از مرخص شدنش به مراکز مراقبت داشت. این خانم یکی از عارضه‌های قابل توجه انتریت کمپیلوباکتر را شرح می‌دهد.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

کمپیلوباکترها نازک هستند و به راحتی در نمونه‌های رنگ آمیزی شده با رنگ گرم دیده نمی‌شوند. علی‌رغم حساسیت پایین رنگ‌آمیزی گرم، مشاهده ارگانیسم‌های نازک و S شکل (S-shaped) شاخص در نمونه مدفوع جهت تائید احتمالی عفونت *کمپیلوباکتر* مفید می‌باشد (شکل ۱-۲۵ ببینید).

شناسایی آنتی ژن

روش ایمونواسی تجاری برای شناسایی کمپیلوباکتر ژژونی

و کمپیلوباکتر کولی در دسترس است. در مقایسه با کشت، این تست دارای حساسیت بین ۸۰ تا ۹۰ درصد و اختصاصیت بیش از ۹۵ درصد می‌باشد. همچنین تعدادی از گونه‌های *کمپیلوباکتر آپسالینسیس* به این تست واکنش می‌دهند.

تست‌های بر پایه اسیدنوکلئیک

تست‌های تجاری مولتیپلکس تکثیر اسیدنوکلئیک برای پاتوژن‌های روده‌ای به سرعت در حال کسب تأییدیه هستند زیرا آنها می‌توانند سریعاً طیف زیادی از پاتوژن‌های باکتریایی، ویروسی و انگلی را با حساسیتی بیشتر از کشت شناسایی کنند. این عمدتاً برای عفونت‌های کمپیلوباکتر صادق است اگرچه این آزمایش‌های ملکولی معمولاً محدود به شناسایی *کمپیلوباکتر ژژونی* و *کمپیلوباکتر کولی* هستند و برای سایر گونه‌های *کمپیلوباکتر* استفاده نمی‌شوند.

کشت

کمپیلوباکتر ژژونی، *کمپیلوباکتر کلی* و *کمپیلوباکتر آپسالینسیس* برای سال‌ها ناشناخته بودند زیرا جداسازی آن‌ها نیازمند رشد در اتمسفر میکروآئروفیلیک (یعنی ۵ تا ۷ درصد اکسیژن، ۵ تا ۱۰ درصد دی اکسید کربن) و دمای انکوباسیون افزایش یافته (یعنی ۴۲ درجه سانتی‌گراد) و روی محیط‌های آگار انتخابی برای مهار باکتری‌های روده‌ای غیرپاتوژن، می‌باشد. اتمسفر مناسب برای رشد کمپیلوباکترها به وسیله یک سیستم تجاری تولید کننده گاز یک بار مصرف فراهم می‌گردد که به یک جار انکوباسیون حاوی محیط‌های کشت تلقیح شده اضافه شده است. محیط انتخابی باید حاوی خون یا شارکول (Charcoal) برای از بین بردن رادیکال‌های سمی اکسیژن، و دارای آنتی بیوتیک به منظور مهار رشد ارگانیسم‌های آلوده کننده باشد. متاسفانه آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در اکثر محیط‌های *کمپیلوباکتر* ممکن است برخی از گونه‌ها (مثلا *کمپیلوباکتر آپسالینسیس*) را مهار نماید. کمپیلوباکترها ارگانیسم‌های کند رشدی هستند که معمولا نیازمند دوره انکوباسیون برای مدت ۴۸ ساعت یا بیشتر هستند. *کمپیلوباکتر فتوس* ترموفیلیک (Thermophilic) نیست و نمی‌تواند در ۴۲ درجه سانتی‌گراد رشد کند، همچنین جداسازی آن نیاز به شرایط میکروآئروفیلیک دارد.

شناسایی

شناسایی احتمالی ارگانیسم‌های جدا شده بر اساس رشد آن‌ها در شرایط انتخابی و مشاهده شکل میکروسکوپی تیپیک آن‌ها و همچنین بر اساس تست‌های کاتالاز (Catalase) و اکسیداز (Oxidase) مثبت می‌باشد. از اسپکترومتری جرمی می‌توان برای شناسایی قطعی گونه استفاده کرد.

شناسایی آنتی بادی

تست سرولوژیک برای ایمونوگلوبولین M(Ig) و IgG جهت بررسی اپیدمیولوژی مفید است، ولی برای شناسایی یک فرد بیمار مفید نیست.

درمان، پیشگیری و کنترل

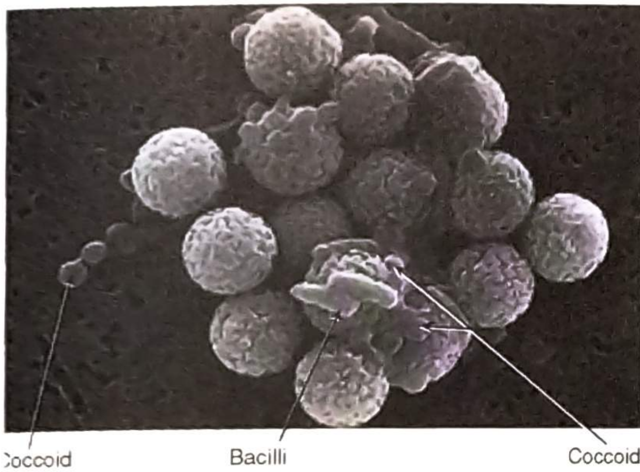
گاستروانتریت *کمپیلوباکتر* به صورت تیپیک یک عفونت خود محدود شونده (Self–limited Infection) است که به وسیله جایگزینی مایعات و الکترولیت‌های از دست رفته درمان می‌گردد. درمان آنتی بیوتیکی ممکن است در بیماران مبتلا به عفونت‌های شدید یا سپتی سمی استفاده گردد. کمپیلوباکترها به آنتی بیوتیک‌های متنوعی شامل ماکرولیدها (یعنی اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین)، تتراسایکلین‌ها، آمینوگلیکوزیدها، کلرامفنیکل، فلوروکینولون‌ها، کلیندامایسین، آموکسی سیلین / کلاوولانیک اسید و ایمی پنم حساس هستند. اغلب ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و سولفونامیدها مقاوم می‌باشند. اریترومایسین (Erythromycin) یا آزیترومایسین (Azithromycin) داروی انتخابی (Choice) در درمان انتریت می‌باشند، تتراسایکلین یا فلوروکینولون‌ها داروهای انتخاب دوم می‌باشند. مقاومت به فلوروکینولون‌ها در حال افزایش است بنابراین این داروها ممکن است اثر کمتری داشته باشند. آموکسی سیلین/ کلاوولانیک اسید می‌تواند بجای تتراسایکلین به بچه‌های کم سن و سال تجویز شود. عفونت‌های سیستمیک با یک آمینوگلیکوزید، کلرامنفیکل یا ایمی پنم درمان می‌شوند.

با تهیه صحیح غذا (خصوصا گوشت طیور)، اجتناب از مصرف محصولات غذایی پاستوریزه نشده و بکارگیری

جدول ۳-۲۵. گونه‌های هلیکوباکتر مرتبط با بیماری انسان

گونه‌ها	میزبان‌های مخزن شایع	بیماری انسانی
هلیکوباکتر پیلوری	**انسان‌ها**، پریمات‌ها، خوک‌ها	**گاستریت، زخم معده**، آدنوکارسینومای معدی، لنفوماهای سلول B بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط
هلیکوباکتر سینائدی	**انسان‌ها**، هامستر	**گاستروانتریت**، سپتی سمی، پروکتوکولیت
هلیکوباکتر فنلیا	**انسان‌ها**	**گاستروانتریت**، سپتی سمی، پروکتوکولیت

موارد Bold شده نشان دهنده شایع‌ترین میزبان‌ها و بیماری می‌باشند.



شکل ۲-۲۵. میکروگراف اسکن الکترونی مربوط به *هلیکوباکتر پیلوری* در یک کشت ۷ روزه، باسیل‌ها و کوکسوئیدها (فلش‌ها) به دانه‌های مغناطیسی مورد استفاده در روش مجزاسازی ایمونومگنتیک، متصل می‌شوند.

موارد ایمنی به منظور جلوگیری از آلودگی مخازن آبی، از تماس با کمپیلوباکترهای روده‌ای جلوگیری می‌شود. تقریباً ۵۰ سروتیپ کپسولی از *کمپیلوباکتر ژژونی* شناسایی شده‌اند، اگرچه بسیاری از سویه‌های مرتبط با بیماری به تعداد محدودی از سروتیپ‌ها محدود می‌شوند. مطالعات اولیه نشان می‌دهد که اینها اهداف جذابی برای واکسن‌ها می‌باشند و به طور بالقوه می‌توانند میزان کلونیزاسیون را در غذای حیوانات از قبیل مرغ‌ها و بوقلمون‌ها کاهش دهند.

هلیکوباکتر

در سال ۱۹۸۳، **باسیل‌های گرم منفی فنری (Spiral)** شبیه به کمپیلوباکترها در بیماران مبتلا به گاستریت نوع B (التهاب مزمن حفره معده [انتهای پیلور]) یافت شدند. این ارگانیسم‌ها ابتدا به عنوان *کمپیلوباکتر* طبقه بندی شدند ولی بعدا به عنوان جنس جدیدی بنام هلیکوباکتر طبقه بندی مجدد گشتند. متعاقباً هلیکوباکترها به گونه‌های کلونیزه کننده معده (**هلیکوباکترهای معدی (Gastric Helicobacters)**) و گونه‌های کلونیزه‌کننده روده (**هلیکوباکترهای انتروهپاتیک (Enterohepatic Helicobacters)**) تقسیم‌بندی شدند. مهمترین گونه هلیکوباکتر، **هلیکوباکتر پیلوری** بوده که با **گاستریت (Gastritis)**، **زخم‌های پپتیک (Peptic Ulcers)**، **سرطان معده (Gastric Adenocarcinoma)** و **لنفومای سلول‌های نوع B بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط معده (Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) B-cell Lymphomas)** مرتبط می‌باشد (جدول ۳-۲۵). مهمترین هلیکوباکترهای انتروهپاتیک مرتبط با **گاستروانتریت** و **باکتریمی**، **هلیکوباکتر سینائدی** و **هلیکوباکتر فنلیا** هستند که بیشتر از بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی (مانند مردان همجنس باز مبتلا به عفونت‌های ویروس نقص ایمنی انسان [HIV]) جدا شده‌اند.

فیزیولوژی و ساختار

گونه‌های *هلیکوباکتر* بر اساس آنالیز ژن‌های 16S rRNA آن‌ها، اسیدهای چرب سلولی و وجود فلاژل‌های قطبی (Polar Flagella) مشخص می‌شوند. در حال حاضر بیش از ۴۰ گونه تشخیص داده شده است، اما این طبقه بندی به سرعت در حال تغییر است. هلیکوباکتر در کشت‌های جوان شکل باسیلی یا **مارپیچی** دارد (۰/۵ تا ۱ میکرومتر عرض و ۲ تا ۴ میکرومتر طول) و همانند کمپیلوباکترها می‌تواند در کشت‌های کهنه شکل‌های شبه کوکسی (Coccoid Forms) به خود بگیرد. (شکل ۲-۲۵).

همه هلیکوباکترهای معدی، شامل *هلیکوباکتر پیلوری* به کمک فلاژله‌های قطبی شدیدا **متحرک (Motile)** هستند (حرکتی شبیه در بطری باز کن (Corkscrew

Motility)) و مقدار زیادی **اوره آز (Urease)** تولید می‌کنند. این خصوصیات برای بقاء در اسید معده و حرکت سریع در طول لایه مخاطی چسبناک به طرف محیط pH خنثی مهم می‌باشد. بیشتر *هلیکوباکترها کاتالاز* (Catalase) و اکسیداز (Oxidase) مثبت هستند و کربوهیدرات‌ها را تخمیر یا اکسیده نمی‌کنند اگرچه می‌توانند اسیدآمینه‌ها را از طریق مسیرهای تخمیری متابولیزه کنند. لیپوپلی ساکارید (LPS) در هلیکوباکترها از لیپید A (Lipid A)، هسته الیگوساکاریدی (Core Oligosaccharide) و یک زنجیره جانبی O (O Side Chain) تشکیل شده است و در غشاء خارجی وجود دارد. لیپید A *هلیکوباکتر پیلوری* در مقایسه با دیگر باکتری‌های گرم منفی دارای فعالیت اندوتوکسینی کمی می‌باشد و زنجیره جانبی O از لحاظ خصوصیت آنتی ژنی شبیه به آنتی ژن‌های گروه خونی لوئیس (Lewis Blood Group Antigenes) می‌باشد که ممکن است باکتری‌ها را در برابر پاکسازی سیستم ایمنی محافظت کند.

رشد *هلیکوباکتر پیلوری* و سایر هلیکوباکترها نیازمند محیط غنی شده با خون، سرم، زغال (Charcoal)، نشاسته یا زرده تخم مرغ (Egg Yolk) در شرایط میکروآئروفیلیک (با غلظت کم اکسیژن و غلظت بالای دی اکسید کربن) است و محدوده دمایی ۳۰ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد است. به دلیل اینکه هلیکوباکترها نسبتا سخت از محیط کشت جدا می‌شوند و آن‌ها توسط تست‌های بیوشیمیایی به سختی تشخیص داده می‌شوند، بیشتر بیماری‌های ناشی از *هلیکوباکتر پیلوری* به وسیله تکنیک‌هایی غیر از کشت تشخیص داده می‌شوند.

بیماریزایی و ایمنی

هلیکوباکتر پیلوری از این نظر که می‌تواند کلونیزاسیون طولانی مدت را در معده انسان‌های درمان نشده ایجاد نماید یک باکتری جالب توجه است. اکثر تحقیقات بر روی فاکتورهای ویرولانس هلیکوباکترها روی *هلیکوباکتر پیلوری* متمرکز شده است. فاکتورهای متعددی در کلونیزاسیون معدی، التهاب، تغییر تولید اسید معده و تخریب بافت که مشخصه بیماری ناشی از *هلیکوباکتر پیلوری* هستند، دخیل می‌باشند. کلونیزاسیون اولیه به وسیله (۱) بلوکه کردن تولید اسید معده به وسیله پروتئین مهار کننده اسید (Acid-inhibitory Protein) باکتریایی، (۲) خنثی سازی اسیدهای معده توسط آمونیاک تولید شده از فعالیت اوره آز (Urease Activity) باکتریایی، تسهیل می‌گردد. سپس هلیکوباکترهای به طور فعال متحرک می‌توانند از مخاط معدی عبور نموده و به سلول‌های اپیتلیال معده توسط پروتئین‌های ادهسین- سطحی (Surface-adhesion Proteins) متعدد متصل گردند. پروتئین‌های سطحی همچنین می‌توانند به پروتئین‌های میزبان متصل شده و سبب فرار باکتری از سیستم ایمنی شوند. صدمه موضعی به بافت به واسطه **محصولات جانبی اوره آز (Urease)**، **موسیناز (Mucinase)**، **فسفولیپازها (Phospholipases)** و **فعالیت سایتوتوکسین ایجادکننده واکوئل (Vacuolating Cytotoxin A (VacA))** که یک پروتئین است که پس از اندوسیتوز به وسیله سلول‌های اندوتلیال، به وسیله تولید واکوئل‌ها به سلول‌ها صدمه می‌زند، انجام می‌شود. دیگر فاکتور بیماریزایی مهم *هلیکوباکتر پیلوری* **ژن مرتبط با سایتوتوکسین (Cytotoxin-associated Gene [cagA])** است که روی یک جزیره بیماریزایی شامل تقریبا ۳۰ ژن قرار گرفته است. این ژن‌ها یک ساختار (سیستم ترشحی تیپ چهار [Type IV Secretion System]) را کد می‌نمایند، که برای تزریق پروتئین CagA به درون

مورد بالینی ۲-۲۵. کشف هلیکوباکتر پیلوری

در سال ۱۹۸۴ پزشکان استرالیایی بنام Marshall و Warren کشفی که کاملا روش درمان بیماری گاستریت و زخم معده را تغییر می‌داد، گزارش دادند. همچنین پایه‌ای برای یافتن عامل آدنوکارسینومای معده و لنفوماهای بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط را بنا نهاده‌اند. در آنالیز نمونه‌های بیوپسی معده از ۱۰۰ بیمار که پی در پی برای گاسترواسکوپی حضور داشتند، آن‌ها باکتری‌های گرم منفی، میله ای خمیده ای شبیه به کمپیلوباکتر را در ۵۸ بیمار شناسایی کردند. این باکتری‌ها در اکثر بیماران با گاستریت فعال، زخم معده و زخم دئودنال مشاهده شد. گرچه ۴۵ سال قبل ارگانیسم‌های مشابه در ارتباط با بافت معده مشاهده شده بود. این گزارش تجدید فعالیت در تحقیق این ارگانیسم جدید در بیماری معده را برانگیخت. علی رغم شک و تردیدی که گزارش نخستین آن‌ها را تحت تاثیر قرار داده بود، زمانی که این دو پزشک در سال ۲۰۰۵ جایزه نوبل را در پزشکی کسب کردند، اهمیت کار آن‌ها با کمپیلوباکتر مشخص شد.

سلول‌های اپیتلیال مانند یک سرنگ عمل نموده و با ساختار اسکلت سلولی نرمال سلول‌های اپی تلیال تداخل می‌نماید. ژن‌های cag PAI (فسفوریبوزیل آنترانیلات ایزومراز (cagphosphoribosylanthranilate isomerase [PAI] genes) همچنین تولید اینترلوکین ۸ (IL-8) را تحریک می‌نمایند که نوتروفیل‌ها را جذب می‌کند. اعتقاد بر این است که آزاد شدن پروتئازها و مولکول‌های اکسیژن واکنشی توسط نوتروفیل‌ها، در گاستریت و زخم‌های معدی نقش دارند.

اپیدمیولوژی

اطلاعات زیادی درباره شیوع هلیکوباکتر پیلوری از سال ۱۹۸۴ هنگامی که برای اولین بار ارگانیسم از محیط کشت جداسازی شد، جمع‌آوری گردیده است. بالاترین شیوع ناقلین در کشورهای در حال توسعه جاییکه که باکتری در ۷۰ تا ۹۰ درصد جمعیت و بیشتر در سنین قبل از ۱۰ سالگی کلونیزه شده است، دیده می‌شود. در مقابل، شیوع *هلیکوباکتر پیلوری* در کشورهای صنعتی از قبیل ایالات متحده کمتر از ۴۰ درصد بوده و در نتیجه بهبود وضعیت بهداشتی و درمان فعال افراد کلونیزه شده، در حال کاهش است. مطالعات هم چنین نشان می‌دهند که ۷۰ تا ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به گاستریت، زخم‌های معده یا زخم‌های دئودنوم با هیلکوباکتر پیلوری عفونی شده‌اند. **انسان‌ها مخزن (Reservoir) اصلی هلیکوباکتر پیلوری** بوده و اعتقاد بر این است که کلونیزاسیون برای تمام عمر باقی می‌ماند، مگر اینکه میزبان به طور اختصاصی درمان گردد. انتقال باکتری به احتمال زیاد با **روش دهانی-مدفوعی (Fecal-oral)** انجام می‌شود.

مشاهدات جالبی درباره کلونیزاسیون *هلیکوباکتر پیلوری* انجام گرفته است. این ارگانیسم آشکارا با بیماری‌هایی از قبیل گاستریت، زخم‌های معده، آدنوکارسینومای معده و لنفومای MALT معده در ارتباط می‌باشد. انتظار می‌رود که درمان افراد کلونیزه شده یا عفونی شده منجر به کاهش این بیماری‌ها گردد. با این وجود، کلونیزاسیون با *هلیکوباکتر پیلوری* نقش حفاظتی در برابر بیماری رفلکس معدی-مری و آدنوکارسینوماهای مری تحتانی وکاردیای معده دارد. از اینرو از بین بردن *هلیکوباکتر پیلوری* در بیماران بدون بیماری علامت دار علاقلانه نیست. به طور یقین رابطه‌ای پیچیده بین *هلیکوباکتر پیلوری* و میزبانش وجود دارد که ناشناخته باقی مانده است.

بیماری‌های بالینی

بیماری که توسط هلیکوباکترها ایجاد می‌شود مستقیما به مکان کلونیزاسیون ارتباط دارد، برای مثال *هلیکوباکتر پیلوری* در ارتباط با گاستریت (Gastritis) است در حالی که گونه‌های انتروهپاتیک عامل گاستروانتریت (Gastroenteritis) هستند. کلونیزاسیون با *هلیکوباکتر پیلوری* به طور ثابتی منجر به شواهد بافت شناسی **گاستریت** (یعنی اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها و سلول‌های تک هسته‌ای به درون مخاط معده) می‌شود. فاز حاد گاستریت به وسیله احساس سیری، تهوع، استفراغ و هیپوکلریدریا (کاهش تولید اسید در معده) مشخص می‌شود. این می‌تواند باعث ایجاد گاستریت مزمن یعنی بیماری که محدود به حفره معده (جایی که سلول‌های ترشح کننده اسید معده در آن جا حضور دارند) در افرادی با ترشح نرمال اسید معده شود یا باعث درگیری تمام معده (پان گاستریت) در افرادی که ترشح اسید معده در آن‌ها متوقف شده، گردد. تقریبا ۱۰ تا ۱۵درصد بیماران با گاستریت مزمن به طرف زخم‌های معده پیش می‌روند این زخم‌ها در جایگاه‌هایی از التهاب شدید که معمولا شامل تقاطع میان بدنه و حفره معده (**زخم گاستریت [Gastric Ulcer]**) یا دئودنوم پروگزیمال (**زخم دئودنال [Duodenal Ulcer]**) می‌باشد، بوجود می‌آیند. هلیکوباکتر پیلوری به عنوان عامل ۸۵ درصد زخم‌های گاستریت و ۹۵ درصد زخم‌های دوازدهه می‌باشد. شناسایی نقش *هلیکوباکتر پیلوری* تغییر مهیجی در درمان و پیش‌آگهی بیماری زخم پپتیک به وجود آورده است.

سرانجام گاستریت مزمن منجر به جایگزینی مخاط معده طبیعی با فیبروز و تکثیر اپیتلیوم نوع روده‌ای می‌شود. این فرایند منجر به افزایش خطر **سرطان معده** به میزان تقریبا ۱۰۰ برابر در بیماران می‌شود. این خطر تحت تاثیر سویه *هلیکوباکتر پیلوری* و پاسخ میزبان می‌باشد (سویه‌های cagA مثبت (cag–A Positive Strains) و تولید سطوح بالایی از IL-1 با خطر بالاتری برای سرطان همراه است). عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری همچنین مرتبط با اینفیلتراسیون بافت لنفوئیدی به درون مخاط معده

می‌باشد. در تعداد کمی از بیماران، جمعیتی از سلول‌های B مونوکلونال ممکن است به طرف لنفومای مخاط معده (MALT Lymphoma) پیش بروند.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

هلیکوباکتر پیلوری به وسیله آزمایش بافت شناسی نمونه‌های بیوپسی معده تشخیص داده می‌شود. گرچه ارگانیسم می‌تواند در نمونه‌های رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین ائوزین (Hematoxylin-eosin) یا رنگ آمیزی گرم مشاهده شود، ولی رنگ نقره وارتین استاری (Warthin-Starry Silver Stain) حساس ترین روش می‌باشد. هنگامی که نمونه با کیفیت مناسب جمع‌آوری گردد و توسط یک فرد میکروسکوپیست با تجربه بررسی گردد حساسیت و اختصاصیت تقریبا به ۱۰۰ درصد می‌رسد و به طور قابل ملاحظه‌ای تشخیصی می‌باشد. از آنجایی که این یک تست تهاجمی (Invasive Test) است روش‌های تست جایگزین برای تشخیص روتین ترجیح داده می‌شوند. آزمایش میکروسکوپی نمونه‌های مدفوعی برای هلیکوباکتر قابل اعتماد نیست. زیرا ارگانیسم‌ها به سختی دیده می‌شوند و هلیکوباکتری‌های غیر بیماریزا ممکن است وجود داشته باشند. از اسپکترومتری جرمی می‌توان برای شناسایی قطعی‌گونه استفاده کرد

شناسایی آنتی ژن

نمونه‌های بیوپسی نیز می‌توانند جهت وجود فعالیت اوره آز باکتریایی مورد بررسی قرار گیرند. تولید فراوان اوره آز توسط باکتری اجازه می‌دهد محصولات جانبی قلیایی در کمتر از ۲ ساعت تشخیص داده شوند. حساسیت تست مستقیم با نمونه‌های بیوپسی از ۷۵ تا ۹۵ درصد متغیر است ولی اختصاصیت این تست حدود ۱۰۰ درصد می‌رسد. از اینرو واکنش مثبت مدرک خوبی برای عفونت فعال (Active Infection) است. همانند تست میکروسکوپی محدودیت این روش به این دلیل است که نیاز به نمونه بیوپسی می‌باشد. یک تست اوره آز غیرتهاجمی از روی بازدم انسان] تست تنفسی اوره (Urea Breath Test) [پس از مصرف محلول اوره نشاندار شده به صورت ایزوتوپی، انجام می‌شود که دارای حساسیت و اختصاصیت بسیار خوبی می‌باشد. متاسفانه این آزمایش نسبتا گران است زیرا وسایل شناسایی گران می‌باشند.

تعدادی از ایمونواسی‌های مونوکلونال و پلی کلونال برای آنتی ژن‌های *هلیکوباکتر پیلوری* دفع شده در مدفوع توسعه یافته‌اند و نشان داده شده است که حساسیت و اختصاصیت این تست‌ها بیشتر از ۹۵ درصد می‌باشد. انجام این تست‌ها آسان، ارزان بوده و بجای بیوپسی‌ها می‌توان روی نمونه‌های مدفوع انجام شود. امروزه این آزمون‌ها بطور گسترده برای تشخیص عفونت‌های *هلیکوباکتر پیلوری* و تایید بهبودی پس از درمان آنتی‌بیوتیکی، توصیه می‌شوند.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

در حال حاضر، تست‌های تکثیر بر پایه اسید نوکلئیک برای تشخیص *هلیکوباکتر پیلوری* و *هلیکوباکترهای انتروهپاتیک* محدود به آزمایشگاه‌های تحقیقاتی می‌باشند و به صورت روتین در آزمایشگاه‌های بالینی به کار نمی‌روند.

کشت

هلیکوباکتر به مخاط معده می‌چسبد و نمی‌توان آن را در نمونه‌های خون یا مدفوع به دست آورد. باکتری‌ها اگر نمونه روی محیط غنی شده با خون، همین یا شارکول تلقیح گردد و انکوباسیون در اتمسفر میکروآئروفیلیک برای بیش از ۲ هفته انجام شود، می‌توانند در کشت جدا شوند. به هر حال، تشخیص عفونت‌های *هلیکوباکتر پیلوری* به‌طور شایع توسط روش‌های غیر تهاجمی (مثل ایمونواسی) به همراه کشت جهت انجام تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی، صورت می‌گیرد.

شناسایی

شناسایی احتمالی ایزوله‌ها براساس خصوصیات رشد در شرایط انتخابی، یافته‌های مورفولوژیکی میکروسکوپی تیپیک و شناسایی اکسیداز، کاتالاز و فعالیت اوره‌آز می‌باشد از اسپکترومتری جرمی می‌توان برای شناسایی قطعی‌گونه استفاده کرد.

شناسایی آنتی بادی

سرولوژی یک تست غربالگری مهم برای تشخیص *هلیکوباکتر پیلوری* به کمک تست‌های تجاری مختلف موجود است. اگرچه آنتی‌بادی‌های IgM به سرعت ناپدید می‌شوند، اما آنتی‌بادی‌های IgA و IgG می‌توانند برای ماه‌ها و سال‌ها پایدار باقی می‌مانند. به علت این که **تیترهای آنتی بادی برای سال‌های زیادی پایدار باقی می‌مانند**، تست نمی‌تواند تفاوت بین عفونت گذشته و حال را تشخیص دهد. علاوه بر این، تیترهای آنتی‌بادی اندازه‌گیری شده نمی‌تواند بین شدت بیماری و پاسخ به درمان ارتباط ایجاد نماید. به هر حال، این تست‌ها برای اثبات تماس با باکتری و برای مطالعات اپیدمیولوژیکی یا برای ارزیابی اولیه بیمار علامت دار مفید هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل

رژیم‌های آنتی بیوتیکی متعددی برای عفونت‌های *هلیکوباکتر پیلوری* ارزیابی شده‌اند. استفاده از یک آنتی‌بیوتیک به تنهایی یا ترکیبی از آنتی بیوتیک و بیسموت بی تاثیر است. بیشترین موفقیت در بهبود گاستریت یا زخم پپتیک با ترکیب مهار کننده پمپ پروتون (مثلا اومپرازول)، ماکرولید (مثلا کلاریترومایسین) و یک بتالاکتام (مثلا آموکسی‌سیلین) به مدت ۷ تا ۱۰ روز به دست می‌آید. شایع‌ترین شکست درمانی در نتیجه بروز مقاومت به کلاریترومایسین رخ می‌دهد. تست‌های حساسیت باید برای بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند، انجام شود. همچنین از مترونیدازول می‌توان در درمان ترکیبی استفاده نمود اما مقاومت نسبت به آن شایع است.

عفونت ناشی از *هلیکوباکتر پیلوری* پاسخ التهابی قوی با واسطه سلولی TH1 ایجاد می‌کند. استفاده از آنتی‌ژن‌های *هلیکوباکتر پیلوری* که سلول‌های TH1 را در واکسن‌های آزمایشی تحریک می‌کند منجر به افزایش التهاب می‌شود. در مقابل، استفاده از آنتی‌ژن‌ها در ترکیب با ادجوانت‌های مخاطی که افزایش دهنده پاسخ TH2 سلولی هستند منجر به افزایش محافظت در مدل‌های حیوانی و ریشه‌کنی عفونت‌های موجود می‌شوند. تاثیر این واکسن‌ها در انسان‌ها برای اثبات باقی مانده است.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

مادر و پسر ۴ ساله اش با تاریخچه یک روزه اسهال و درد شکمی به اورژانس محلی مراجعه کرده‌اند. هر دو بیمار تب با درجه پایین داشته و خون به طور مشخص در مدفوع بچه وجود داشت. علائم پس از ۱۸ ساعت از مصرف یک شام متشکل از سالاد سبز مخلوط، جوجه، ذرت و شیرینی سیب توسعه یافت. کشت نمونه‌های خون برای ارگانیسم‌ها منفی بوده ولی *کمپیلوباکتر ژژونی* از نمونه‌های مدفوع هر دو بیمار جدا شد.

۱. به احتمال زیاد کدام یک از غذاها می‌تواند عامل ایجاد کننده این عفونت‌ها باشد؟ چه معیاری برای پیشگیری از این عفونت باید در نظر گرفت؟

۲. سه گونه کمپیلوباکتر مرتبط با گاستروانتریت را نام ببرید. گونه‌هایی از کمپیلوباکتر را که به طور شایع‌تری در ارتباط با سپتی سمی می‌باشند بیان کنید.

۳. چه بیماری‌هایی مرتبط با آلودگی هلیکوباکتر پیلوری، هلیکوباکتر سینائدی و هلیکوباکتر فنلیا است؟

۴. هلیکوباکتر پیلوری فاکتورهای بیماریزای متعددی دارد کدام فاکتورها مسئول ایجاد تداخل در ترشح اسید معده؟ در چسبیدن به اپیتلیوم معده؟ برای تخریب موکوس معده؟ برای تداخل با کشتار فاگوسیتیک می‌باشند؟

پاسخ‌ها

۱. عفونت‌های *کمپیلوباکتر ژژونی* با طیف وسیعی از محصولات غذایی مرتبط است. با این وجود، شایعترین منبع عفونت‌ها، پرندگان آلوده می‌باشند. پخت کامل طیور و ضد عفونی کردن تمام سطوحی که مرغ نپخته در آنجا آماده‌سازی می‌شود، می‌تواند از ایجاد عفونت‌ها جلوگیری کند.

۲. سه گونه از *کمپیلوباکتر* بطور شایع با گاستروانتریت در ارتباط هستند: *کمپیلوباکتر ژژونی*، *کمپیلوباکتر کلی* و *کمپلوباکتر آپسالینسیس*. *کمپیلوباکتر فتوس*، گونه‌ای است که عمدتاً با سپتی سمی مرتبط می‌باشد.

۳. بیماری‌های ناشی از *هلیکوباکتر* شامل گاستریت، اولسر پپتیک، اندوکارسینومای معده، لنفومای سلول B MALT معده. *هلیکوباکتر سینائدی* و *هلیکوباکتر فنلیا* مجرای معده روده‌ای را کلونیزه می‌کنند و با پروکتیت، پروکتوکولیت و انتریت در مردان همجنس باز مرتبط می‌باشند.

۴. *هلیکوباکتر پیلوری* در طی عفونت حاد با تولید پروتئین مهار کننده اسید باعث القاء هیپوکلریدری می‌شود (از طریق مهار ترشح اسید از سلولهای جداری). اوره‌آز ایجاد شده توسط *هلیکوباکتر پیلوری* از طریق تبدیل اوره به آمونیاک باعث خنثی شدن اسید معده می‌گردد. *هلیکوباکتر پیلوری* ادهسین‌های مختلفی را تولید می‌کند که واسطه اتصال به اپیتلیوم معده می‌باشند، از جمله ادهسین اتصالی به اسید سیالیک، ادهسین گروه خونی لوئیس و سایر هماگلوتینین‌های مختلف. موسیناز و فسفولیپاز مخاط معده را تخریب می‌کنند و سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در کشتار فاگوسیتیک تداخل ایجاد می‌کنند.

فصل ۲۶ باسیل‌های گرم منفی متفرقه

باسیل‌های گرم منفی مورد بحث در این فصل مجموعه از باکتری‌های متفرقه مهم از نظر بالینی هستند.

۱. کدام گونه بارتونلا در ارتباط با بیماری در افراد دچار نقص ایمنی است و چگونه این عفونت‌ها را ایجاد می‌کند؟

۲. منبع اپیدمیولوژیک عفونت‌های بوردتلا پرتوسیس کدام است؟

۳. چرا کشت تست تشخیصی مناسبی برای بوردتلا پرتوسیس نمی‌باشد؟

۴. شایع‌ترین منشأ عفونت‌های انسانی ناشی از فرانسیسلا و بروسلا چیست؟

۵. کدام بیماری توسط گونه‌های کاردیوباکتریوم ایجاد می‌شود؟

۶. چرا لژیونلا تا قبل از شیوع ۱۹۷۶ در فیلادلفیا در همایش نظامیان آمریکا شناسایی نشده بود؟

پاسخ‌ها

۱. *بارتونلا کوئین‌تانا* باعث ایجاد بیماری در افراد دچار نقص ایمنی به ویژه در بیماران مبتلا به عفونت HIV می‌شود و بیماری به صورت تب‌های عودکننده همراه با باکتریمی یا آنژیوماتوز باسیلی رخ می‌دهد. *بارتونلا هنسله* نیز آنژیوماتوز باسیلی، همچنین بیماری خراش گربه و لنفادنوپاتی ناحیه‌ای مزمن ایجاد می‌کند.

۲. بوردتلا *پرتوسیس* تنها در انسان‌ها یافت می‌شود بنابراین بیماری از فردی به فرد دیگر گسترش می‌یابد.

۳. *بوردتلا پرتوسیس* بسیار به خشکی حساس است و اغلب به سرعت از بین می‌رود، مگر اینکه نمونه‌ها سریعاً به آزمایشگاه تحویل داده شوند و کشت انجام شود. علاوه بر این محیط‌های کشت اختصاصی و همچنین انکوباسیون طولانی‌مدت باید به کار گرفته شود. حتی با وجود تکنیک‌های ایده‌آل کشت تست‌های بر پایه مولکولی از قبیل واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز به طور واضح حساس‌تر می‌باشند.

۴. تعدادی از حیوانات مخزن *فرانسیسلا* هستند اما اغلب عفونت‌ها در ارتباط با خرگوش‌ها و کنه می‌باشند. عفونت‌های *بروسلا* نیز زئونوز هستند و هرگونه در ارتباط با مخزن خاصی است: گوسفندان و بزها (بروسلا ملی‌تنسیس)؛ گاو و گاومیش (*بروسلا آبورتوس*)؛ خوک، گوزن شمالی و گوزن کانادایی (*بروسلا سوئیس*)؛ سگ‌ها، روباه‌ها و کایون‌ها (*بروسلا کنیس*). عفونت‌های اکتسابی از آزمایشگاه یک خطر قابل توجه در هنگام کار کردن با این دو جنس است.

۵. اندوکاردیت.

۶. *لژیونلا* یک کوکوباسیل کوچک است که به خوبی توسط رنگ‌آمیزی گرم رنگ نمی‌شود، بنابراین رنگ‌آمیزی گرم نمونه‌های تنفسی معمولاً مفید نیست. ارگانیسم تنها می‌تواند روی محیط‌هایی که با سیستئین و آهن غنی شده‌اند رشد نمایند. بنابراین کشت در صورتی مفید است که روی محیط‌های مناسب انجام شود.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

بوردتلا پرتوزسیس

کلمات کلیدی

کند رشد، سیاه سرفه، توکسین پرتوسیس، فرد به فرد، واکسیناسیون.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکوباسیل‌های گرم منفی بسیار کوچک هستند.
- غیر تخمیرکننده است اما اسیدهای آمینه را به عنوان منبع انرژی می‌تواند استفاده نماید.
- هوازی مطلق.
- رشد در محیط آزمایشگاه نیاز به انکوباسیون طولانی مدت در محیط‌های حاوی مکمل‌هایی مانند شارکول، نشاسته، خون یا آلبومین دارد.
- اتصال به سلول‌های یوکاریوتی به وسیله پرتاکتین، هماگلوتنین رشته‌ای و فیمبریه انجام می‌شود. تخریب بافتی موضعی به وسیله توکسین درمونکروتیک و سایتوتوکسین تراکئال انجام می‌شود. سمیت سیستمیک توسط توکسین پرتوسیس ایجاد می‌گردد.

اپیدمیولوژی

- پرتوسیس بیماری انسانی است که مخزن حیوانی یا محیطی شناخته‌شده‌ای ندارد.
- در سراسر جهان گسترده است و در جمعیت‌هایی که واکسن دریافت نکرده‌اند شیوع بالایی دارد.
- بچه‌های کمتر از یک سال در خطر بالاترین خطر عفونت و مرگ و میر هستند.
- در جمعیت‌های واکسینه شده بیماری در بچه‌های بزرگتر و بالغین جوان دیده می‌شود.
- افراد واکسینه نشده در بالاترین خطر بیماری هستند.
- بیماری از فردی به فرد دیگر به وسیله آئروسل‌های عفونی گسترش می‌یابد.

بیماری‌ها

- پرتوسیس توسط سه مرحله مشخص می‌شود: زکامی، حمله‌ای و نقاهت.
- شدیدترین شکل بیماری در افراد واکسینه نشده به ویژه بچه‌ها رخ می‌دهد.

تشخیص

- روش میکروسکوپی غیر حساس و غیر اختصاصی است.
- کشت اختصاصی است اما غیر حساس است.
- تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست‌ها هستند.
- شناسایی ایمونوگلوبین G (Ig) یا Ig A می‌تواند به عنوان تست تأییدی مورد استفاده قرار گیرد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان با ماکرولیدها (یعنی آزیترومایسین، کلاریترومایسین) در ریشه‌کنی ارگانیسم‌ها و کاهش طول دوره عفونی مؤثر است.
- آزیترومایسین برای پروفیلاکسی استفاده می‌شود.
- واکسن‌های حاوی توکسین پرتوسیس غیر فعال شده، هماگلوتنین رشته‌ای و پرتاکتین، مؤثر هستند.
- واکسن اطفال در ۵ دوز (در سنین ۲، ۴، ۶ و ۱۵ تا ۱۸ ماهگی و بین سنین ۴ تا ۶ سال) تجویز می‌شود، واکسن بالغین در سنین ۱۱ تا ۱۲ سال و بین ۱۹ تا ۶۵ سال تجویز می‌گردد.

بروسلا

کلمات کلیدی

کوکوباسیل‌های کوچک، کند رشد، زئونوتیک، تب مواج.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکوباسیل‌های گرم منفی بسیار کوچک (۰/۶×۰/۵ تا ۱/۵ میکرومتر) هستند.
- هوازی اجباری بوده و کربوهیدرات‌ها را تخمیر نمی‌کند.
- برای رشد در محیط آزمایشگاه نیاز به محیط‌های کمپلکس و انکوباسیون طولانی مدت است.
- پاتوژن درون سلولی است که به کشتار در سرم و توسط فاگوسیت‌ها مقاوم است.
- کلونی‌های صاف مرتبط با بیماریزایی هستند.

اپیدمیولوژی

- مخازن حیوانی بزها و گوسفندها (بروسلا ملی تنسیس)؛ گاوها و گاومیش آمریکایی (بروسلا آبورتوس)؛ خوک، گوزن شمالی و گوزن آمریکای شمالی (بروسلا سوئیس)؛ و سگ‌ها، روباه‌ها و کایوت‌ها (بروسلا کنیس).
- بافت‌های حیوانی غنی از اریتریتول (مانند پستان، رحم، جفت، اپیدیدیم) را عفونی می‌کند.
- در تمام جهان به ویژه در آمریکای لاتین، آفریقا، مدیترانه، میانه شرقی و آسیای غربی گسترده است.
- واکسیناسیون گله‌ها بیماری را در ایالات متحده آمریکا کنترل کرده است.
- اغلب موارد بیماری در ایالات متحده آمریکا در کالیفرنیا و تگزاس در مهاجران مکزیکی دیده می‌شود.
- افراد در بالاترین خطر بیماری شامل افرادی که محصولات لبنی غیر پاستوریزه مصرف می‌کنند، افرادی که در تماس مستقیم با حیوانات

آلوده‌اند و کارمندان آزمایشگاه می‌باشند.

بیماری‌ها

- برای بیماری‌ها به کادر ۱-۲۶ مراجعه کنید.

تشخیص

- روش میکروسکوپی غیر حساس است.
- کشت (خون، مغز استخوان، بافت عفونی در عفونت موضعی) حساس و اختصاصی می‌باشد این در صورتی است که انکوباسیون طولانی مدت (حداقل ۳ روز تا ۲ هفته) انجام شود.
- سرولوژی جهت تأیید تشخیص بالینی می‌تواند استفاده شود، افزایش چهار برابر در تیتر آنتی‌بادی یا یک تیتر ۱:۱۶۰≤ نشان‌دهنده بیماری است؛ تیترهای بالا برای ماه‌ها تا سال‌ها می‌توانند پایدار باقی بمانند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان پیشنهادی داکسی سایکلین همراه با ریفامپین برای مدت حداقل ۶ هفته برای بالغین غیر باردار است، تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول برای خانم‌های باردار و برای بچه‌های کمتر از ۸ سال پیشنهاد می‌شود.
- بیماری انسانی از طریق ریشه‌کنی بیماری در مخزن حیوانی از طریق واکسیناسیون و بررسی سرولوژیک برای پی بردن به شواهدی از بیماری؛ پاستوریزاسیون محصولات لبنی و استفاده از تکنیک‌های ایمنی مناسب در آزمایشگاه‌های بالینی که با این ارگانیسم کار می‌کنند، کنترل می‌گردد.

فرانسیسلا تولارنسیس

کلمات کلیدی

کوکوباسیل‌های کوچک، کند رشد، محیط‌های حاوی سیستئین به عنوان مکمل، زئونوتیک، اولسروگلاندولار، اکولوگلاندولار، پنومونی.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوکوباسیل‌های گرم منفی بسیار کوچک (۰/۲×۰/۲ تا ۰/۷ میکرومتر) هستند.
- هوازی اجباری است و نمی‌تواند کربوهیدرات‌ها را تخمیر کند.
- دارای کپسول ضدفاگوسیتی است.
- پاتوژن درون سلولی است که به کشتار در سرم و توسط فاگوسیت‌ها مقاوم می‌باشد.

اپیدمیولوژی

- پستانداران وحشی، حیوانات اهلی، پرندگان، ماهی‌ها و بندپایان مکنده خون مخازن باکتری هستند و خرگوش‌ها، گربه‌ها، کنه‌های سخت و پشه‌های گزنده عمدتاً با بیماری انسان مرتبط هستند، انسان‌ها میزبان‌های تصادفی می‌باشند.
- کلا ۲۳۹ مورد بیماری در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده آمریکا دیده شده است، اگرچه تعداد واقعی ممکن است خیلی بالاتر باشد.
- دوز عفونی وقتی تماس به وسیله بندپا، از طریق پوست یا به وسیله تنفس اتفاق می‌افتد کم است؛ برای بروز عفونت از مسیر گوارشی تعداد زیاد ارگانیسم‌ها باید مصرف شود.

بیماری‌ها

- علائم بالینی و پیش‌آگهی با توجه به مسیر عفونت تعیین می‌شود:
- اولسروگلاندولار، اوکولوگلاندولار، گلاندولار، تایفوئیدال، اوروفارنژیال، معدی روده‌ای، پنومونی (کادر ۱-۲۶ را ببینید).

تشخیص

- روش میکروسکوپی غیرحساس است.
- کشت روی محیط‌های حاوی سیستئین (مانند شکلات آگار، آگار عصاره مخمر شارکول بافری شده) در صورتی که انکوباسیون طولانی مدت انجام شود حساس است.
- از سرولوژی می‌توان برای تأیید تشخیص بالینی استفاده کرد؛ افزایش چهار برابر در تیتر یا یک تک دوز ۱:۱۶۰≤ نشان‌دهنده عفونت است، تیترهای بالا برای ماه‌ها یا سال‌ها می‌توانند باقی بمانند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- جنتامایسین آنتی‌بیوتیک انتخابی است؛ فلوروکینولون‌ها (مانند سیپروفلوکساسین) و داکسی سایکلین دارای فعالیت خوبی هستند، پنی سیلین‌ها و برخی سفالوسپورین‌ها غیر مؤثر هستند.
- از طریق دوری از مخازن و ناقلین عفونت از بیماری پیشگیری می‌شود، لباس‌ها و دستکش‌ها محافظت‌کننده هستند.
- واکسن زنده تخفیف حدت یافته در دسترس است اما بندرت برای بیماری انسان استفاده می‌شود.

لژیونلا پنوموفیلا

کلمات کلیدی

باسیل‌های نازک که ضعیف رنگ می‌گیرند، بیماری لژیونر، تب پونتیاک، آب آلوده، آگار BCYE.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی غیر تخمیرکننده، چندشکلی و باریک هستند.
- با مواد معمول به طور ضعیف رنگ می‌گیرد.
- از نظر تغذیه‌ای سخت رشد بوده و نیاز به ال - سیستئین داشته و رشد آن با

خلاصه‌ها: ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

نمک‌های آهن افزایش می‌یابد.
- می‌تواند در ماکروفاژهای آلوئلی (و در آمیب‌ها در طبیعت) تکثیر پیدا کند.
- از ادغام فاگولیزوزوم جلوگیری می‌کند.

اپیدمیولوژی
- عفونت‌ها می‌توانند به صورت اسپورادیک، اپیدمیک و عفونت بیمارستانی باشند.
- به طور معمول در اجسام طبیعی آب، برج‌های خنک‌کننده، دستگاه‌های تقطیر و سیستم‌های آب (شامل سیستم‌های بیمارستان) یافت می‌شود.
- تخمین زده می‌شود که ۱۸۰۰۰ مورد عفونت سالانه در ایالات متحده آمریکا رخ می‌دهد.
- بیماران در خطر بالای علامت‌دار شامل بیماران دارای عملکرد ریوی ضعیف و بیماران دارای ایمنی سلولی کاهش یافته (به ویژه بیماران پیوندی) می‌باشند.

بیماری‌ها
- مسئول ایجاد بیماری لژیونر و تب پونتیاک است.

تشخیص
- روش میکروسکوپی غیر حساس است.
- تست‌های آنتی‌ژن برای سروگروه یک لژیونلا پنوموفیلا حساس است اما حساسیت ضعیفی برای سایر سروگروه‌ها و گونه‌ها دارد.
- کشت روی محیط آگار عصاره مخمر شارکول بافری شده تست تشخیصی انتخابی است.
- تغییرات سرمی باید تفسیر شوند: این می‌تواند ۶ ماه طول بکشد تا به وجود آید، سرولوژی مثبت ممکن است برای ماه‌ها پایدار باقی بماند.
- آزمایش‌های تکثیر اسیدنوکلئیک همانند کشت حساس و اختصاصی هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل
- ماکرولیدها (مانند آزیترومایسین، کلاریترومایسین) یا فلوروکینولون‌ها (مانند سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین) درمان انتخابی هستند.
- کاهش تماس محیطی خطر بیماری را کاهش می‌دهد.
- برای منابع محیطی مرتبط با بیماری آلودگی‌زدایی با افزایش کلریزاسیون، افزایش گرمادهی یا یونیزاسیون نقره – مس انجام می‌شود.

برخی باسیل‌های گرم منفی که از لحاظ پزشکی مهم هستند و در فصل‌های قبلی بررسی نشدند، در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرند (جدول ۱-۲۶)

بارتونلا

همانند بسیاری از گروه‌های باکتریایی که در طی سال‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته اند، آنالیز ژن 16S ریبونوکلئیک اسید ریبوزومی (rRNA) منجر به طبقه بندی مجدد جنس بارتونلا گردید. در حال حاضر، جنس بارتونلا شامل ۳۵ گونه می‌باشد که عمدتاً ۳ گونه آن با بیماری‌های انسانی مرتبط هستند: بارتونلا باسیلی فورمیس (B. bacilliformis)، بارتونلا هنسله (B. henselae) و بارتونلا کوئین تانا (B.quintana) (کادر ۱-۲۶). اعضاء این جنس، کوکوباسیل یا باسیل‌های گرم منفی، هوازی، کوچک (۰/۲ تا ۰/۶ میکرومتر عرض و ۰/۵ تا ۱ میکرومتر طول) نیازهای رشد سخت‌گیرانه هستند و برای جداسازی اولیه آنها در کشت به انکوباسیون طولانی مدت (۲ تا ۶ هفته) نیاز دارند.

اعضاء جنس *بارتونلا* در انواع مختلفی از مخازن حیوانی وجود دارند و معمولاً برای آن‌ها بیماریزا نیستند. انتشار اغلب گونه‌های *بارتونلا* از حیوانات کلونیزه شده به انسان‌ها از طریق تماس مستقیم یا به وسیله حشرات ناقل (مثلا *بارتونلا باسیلی فورمیس* از طریق پشه خاکی (Sand Flies)، *بارتونلا کوئین تانا* از طریق شپش‌ها (Lice)، و *بارتونلا* هنسله از طریق کک‌ها (Fleas)) صورت می‌گیرد. بیشتر عفونت‌های *بارتونلا* بوسیله تب‌های راجعه (Recurrent Fever) و / یا زخم‌های آنژیوپرولیفراتیو (Angioproliferative lesions) (کیست‌های پر از خون (Blood–filled Cysts)) مشخص می‌شوند.

جدول ۱–۲۶. باسیل‌های گرم منفی متفرقه مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
بارتونلا (*Bartonella*)	پس از *Barton* به افتخار او به عنوان اولین کسی که بارتونلا باسیلی فورمیس را شناسایی کرد نامگذاری گردید.
بارتونلا باسیلی فورمیس (*B. bacilliformis*)	*bacillus* به معنی باسیل، *forma* به معنی شکل (باسیلی شکل).
بارتونلا هنسله (*B. henselae*)	*Hensel* به افتخار *D.M. Hensel* کسی که بر روی این ارگانیسم کار می‌کرد، نامگذاری گردید.
بارتونلا کوئین تانا (*B. quintana*)	*Quintana* به معنی پنجمین (اشاره به تب ۵ روزه دارد).
بوردتلا (*Bordetella*)	به افتخار *Jules Bordet* اولین کسی که ارگانیسم عامل پرتوسیس را جداسازی نمود، نامگذاری گردید.
بوردتلا پرتوسیس (*B.pertussis*)	*Per* یعنی بسیار یا شدید، *tusis* یعنی سرفه (سرفه شدید).
بوردتلا پارا پرتوسیس	*Para* یعنی شبیه (شبیه پرتوسیس).
بوردتلا برونشی سپتیکا (*B.bronchiseptica*)	*Bronchus* به معنی نای؛ *Septicus* به معنی سپتیک یا عفونی (نای عفونی).
بوردتلا هولسمی (*B. holmesii*)	به افتخار کاشف آن *Bary Holmes* نامگذاری گردید.
بروسلا (*Brucella*)	به افتخار *Sir David Bruce* (اولین کسی که اولین بار ارگانیسم عامل تب مواج را شناسایی نمود) نامگذاری گردید.
بروسلا آبورتوس (*B. abortus*)	*abortus* یعنی سقط یا سقط غیر عمدی جنین (این ارگانیسم عامل سقط در حیوانات عفونی است).
بروسلا ملی تنسیس (*B. melitensis*)	*melitensis* یعنی مربوط به جزیره مالت (جایی که اولین شیوع بروسلوز توسط *Bruce* شناسایی گردید.
بروسلا سوئیس (*B. suis*)	*suis* به معنی خوک (پاتوژن خوک).
بروسلاکنیس (*B.canis*)	*canis* به معنی سگ (پاتوژن سگ).
کاردیوباکتریوم هومینیس (*Cardiobacterium hominis*)	*cardia* به معنی قلب، *bakterion* به معنی باسیل کوچک، *hominis* به معنی انسان (اشاره به توانایی این باکتری در ایجاد اندوکاردیت در انسان دارد).
فرانسیسلا (*Francisella*)	به افتخار میکروبیولوژیست آمریکایی *Edward Francis* اولین کسی که تولارمی را شناسایی کرد نامگذاری گردید.
فرانسیسلا تولارنسیس زیرگونه تولارنسیس (تیپ A) (*F.tularensis* subsp. *tularensis* [type A])	*tularensis* یعنی مربوط به شهر *Tulare* در کالیفرنیا (جایی که بیماری برای اولین بار شناسایی شد).
فرانسیسلا تولارنسیس زیرگونه هولارکتیکا (تیپ B) (*F.tularensis* subsp. *holarctica* [type B])	*holos* یعنی تمام و کل، *arctos* یعنی مناطق شمالی (اشاره به انتشار باکتری در مناطق قطبی یا شمالی دارد).

جدول ۱-۲۶. باسیل‌های گرم منفی متفرقه مهم (ادامه)

فرانسیسلا تولارنسیس زیرگونه مدیا آسیاتیکا (*F.tularensis* subsp.*mediasiatica*)	*media* به معنی وسط و میانه، *asiatica* به معنی آسیایی (مربوط به خاورمیانه).
فرانسیسلا تولارنسیس زیرگونه نوویسیدا (*F.tularensis* subsp.*novicida*)	*novus* به معنی جدید و نو، *cida* به معنی کشتن (کشنده جدید)
لژیونلا پنوموفیلا (*Legionella pneumophila*)	(*Legionella*) اولین بار طغیان در همایش نظامیان آمریکایی رخ داد، *Pneumon* به معنی ریه؛ *Phila* به معنی دوست داشتن؛ *Pneumophila* به معنی دوست دارنده ریه.
استرپتوس باسیلوس مونیلی فورمیس (*Streptobacillus moniliformis*)	*streptos* به معنی پیچیده یا خمیده، *bacillus* به معنی باسیل، *monile* به معنی گردنبند، *forma* به معنی شکل (باسیل‌های گردنبندی شکل و پیچیده اشاره به شکل پلی‌مورف باکتری دارد.

بارتونلا باسیلی فورمیس، عضو اصلی این جنس است و عامل بیماری کاریون (Carrion Disease) می‌باشد. این بیماری، یک باکتریمی همولیتیک حاد تشکیل شونده از تب‌ها و آنمی شدید (تب اورویا (Oroya Fever)) است که متعاقب آن یک فرم وازوپرولیفریتیو مزمن (وروگا پروآنا [Verruga Peruana]، زگیل پرووبان [Peruvian Wart]) ایجاد می‌شود. بیماری کاریون به نواحی اندمیک پشه خاکی فلبوتوموس (Phlebotomus) شامل کوه‌های آندس در پرو، اکوادور و کلمبیا محدود می‌شود. پس از گزش پشه خاکی آلوده، باکتری‌ها وارد خون شده، تکثیر یافته و به داخل اریتروسیت‌ها و سلولهای اندوتلیال نفوذ می‌کنند. این روند موجب افزایش شکنندگی سلول‌های آلوده و تسهیل پاکسازی آن‌ها توسط سیستم رتیکولواندوتلیال می‌شود که منجر به ایجاد آنمی حاد (Acute Anemia) می‌گردد. همچنین درد عضلانی، درد مفاصل و سردرد نیز شایع هستند. این مرحله از بیماری با توسعه ایمنی هومورال خاتمه می‌یابد. در مرحله مزمن بیماری کاریون، ندول‌های پوستی ۱ تا ۲ سانتی‌متر که اغلب پر از خون (آنژیوپرولیفراتیو) هستند در طی ۱ تا ۲ ماه ظاهر شده و ممکن است برای ماه‌ها تا سال‌ها باقی بمانند. ارتباط بین ضایعات پوستی وروگاپروآنا و تب اورویا بوسیله یک دانشجوی رشته پزشکی به نام کاریون (Carrion) نشان داده شد. او، خودش را با آسپیره‌هایی از ضایعات پوستی عفونی کرد و به علت تب اورویا فوت نمود. این عمل فداکارانه علمی او را ماندگار کرد و در عین حال نشان داد که این بیماری در صورت عدم درمان مرگ و میر بالایی دارد. بنابراین توصیه می‌شود که عفونت‌های بارتونلا باسیلی فورمیس باید با کلرامفنیکل یا سیپروفلوکساسین درمان شوند.

بارتونلا کوئین تانا (Bartonella quintana) در ابتلا به عنوان ارگانیسم ایجاد کننده تب خندق (Trench Fever) معرفی شد (تب ۵ روزه (5-day Fever) نیز نامیده می‌شود. این بیماری در طی جنگ جهانی اول شایع بود. عفونت می‌تواند از یک حالت بدون علامت تا بیماری شدید و تضعیف کننده، متغیر باشد. معمولاً بیماران دارای سردرد شدید، تب، ضعف، درد در استخوان‌های دراز (بخصوص درشت نی) هستند. تب می‌تواند در فواصل ۵ روزه عود کند، بنابراین بیماری به این نام مصطلح گردیده است. اگرچه تب خندق کشنده نیست، اما می‌تواند بسیار شدید باشد. هیچ مخزن حیوانی برای این بیماری شناسایی نشده است. بیماری می‌تواند از شخصی به شخص دیگر توسط مدفوع شپش بدن انسان (Human Body Louse) منتقل گردد.بارتونلا کوئین تانا همچنین در بیماران دچار نقص ایمنی، بویژه افراد آلوده به ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) با طیف وسیعی از بیماری‌ها شامل تب‌های راجعه همراه با باکتریمی (Recurrent Fever with Bacteremia) (مورد بالینی ۱-۲۶) و آنژیوماتوز باسیلی (Bacillary Angiomatosis) ارتباط دارد. باکتریمی بوسیله یک شروع آهسته از بی قراری، درد بدن، خستگی، کاهش وزن، سر درد، و تب‌های راجعه مشخص می‌شود. باکتریمی می‌تواند منجر به ایجاد اندوکاردیت و به طور شایعتر، بیماری پرولیفراتیو عروقی (آنژیوماتوز باسیلی) در جلد، بافت‌های زیر جلدی و یا استخوان گردد (شکل ۱-۲۶). ضایعات عروقی بصورت ندول‌های پر از خون و متعدد (شبیه وروگا پروآنا) مشاهده می‌شوند. همانند بیماری تب خندق، ناقل

کادر ۱-۲۶. خلاصه‌های بالینی

بارتونلا باسیلی فورمیس

بیماری کاریون: بیماری حاد تب‌داری است که منجر به آنمی شدید (تب اورویا) شده و در پی آن ندول‌های پوستی مزمن پر از خون (وروگا پرووآنا) ایجاد می‌شود.

بارتونلا کوئین تانا

تب خندق: بیماری توسط سردرد شدید، تب، ضعف و درد در استخوان‌های طویل مشخص می‌شود. تب هر ۵ روز یکبار عود می‌کند.

باکتریمی مزمن: بی‌حالی، درد عضلانی، خستگی، کاهش وزن، سردردها و تب‌های راجعه در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی.

اندوکاردیت تحت حاد: عفونت خفیف اما پیشرونده در اندوکاردیوم است.

آنژیوماتوز باسیلی: بیماری پرولیفراتیو عروقی که در بیماران دچار نقص ایمنی ایجاد می‌شود و پوست، بافت‌های زیرپوستی و استخوان‌ها را درگیر می‌نماید.

بارتونلا هنسله

آنژیوماتوز باسیلی: همانند آنژیوماتوز باسیلی بارتونلاکوئین تانا است، به جز اینکه این باکتری عمدتاً پوست، غدد لنفاوی، یا کبد و طحال را گرفتار می‌نماید.

اندوکاردیت تحت حاد: همانند اندوکاردیت تحت حاد بارتونلا کوئین تانا است.

بیماری خراش گربه: لنفادنوپاتی موضعی و مزمن که در اثر خراش گربه ایجاد می‌شود.

بوردتلا پرتوسیس

پرتوسیس: دوره کمون آن ۷ تا ۱۰ روزه است. بیماری به وسیله فاز کاتارال (شبیه سرماخوردگی) مشخص می‌شود و به سمت فاز پاروکسیسمال (سرفه‌های مکرر به دنبال سرفه تنفسی) پیشرفت می‌نمایند و سپس فاز نقاهت (از بین رفتن حمله‌ها و عوارض ثانویه) رخ می‌دهد.

بوردتلا پاراپرتوسیس: حالت خفیفی از سیاه سرفه را ایجاد می‌نماید.

بوردتلا برونشی سپتیکا: غالبا باعث ایجاد بیماری تنفسی در حیوانات می‌شود اما می‌تواند باعث ایجاد برونکوپنومونی در انسان گردد.

بوردتلا هولسمی: عامل غیر شایع سپسیس است.

بروسلا

بروسلوزیس: علایم اولیه غیر اختصاصی شامل بیقراری، لرز، تعرق، خستگی، درد عضلانی، کاهش وزن، درد مفاصل و تب است که این علایم می‌توانند متناوب باشند (تب مواج) و می‌توانند به سمت درگیری سیستمیک (دستگاه گوارشی، استخوان‌ها یا مفاصل، مجرای تنفسی، سایر اندام‌ها) پیشرفت نماید.

بروسلا ملی تنسیس: بیماری حاد و شدید با عوارض زیاد ایجاد می‌کند.

بروسلا آبورتوس: بیماری خفیف با عوارض چرکی ایجاد می‌کند.

بروسلا سوئیس: بیماری مزمن، مخرب و چرکی ایجاد می‌کند.

بروسلا کنیس: بیماری خفیف با عوارض چرکی ایجاد می‌کند.

کاردیوباکتریوم هومینیس

اندوکاردیت تحت حاد: همانند اندوکاردیت تحت حاد بارتونلا کوئین تانا است.

فرانسیسلا تولارنسیس

تولارمی اولسروگلاندولار: پاپول دردناک در مکان تلقیح ارگانیسم ایجادشده و به زخم تبدیل می‌شود.

تولارمی اوکولوگلاندولار: به دنبال تلقیح ارگانیسم در چشم (مانند مالیدن چشم با انگشتان آلوده) کونژنکتیویت و لنفادنوپاتی ناحیه‌ای ایجاد می‌شود.

تولارمی پنومونی: بلافاصله بعد از مواجهه با آئروسل‌های آلوده، پنومونی همراه با علائم سپسیس ایجاد می‌شود. مرگ و میر بالایی دارد مگر اینکه تشخیص و درمان سریعا انجام گیرد.

لژیونلا پنوموفیلا

تب پونتیاک: بیماری تب‌دار خود محدود شونده است که همراه با لرز، دردهای عضلانی، کسالت و سردرد می‌باشد اما شواهدی از پنومونی وجود ندارد.

بیماری لژیونر: پنومونی شدید همراه با شروع حاد تب، لرز، سرفه غیر پروداکتیو و سردرد است که به سمت سفت‌شدگی چندلوبی ریه‌ها و نقص چندارگانی پیشرفت می‌کند.

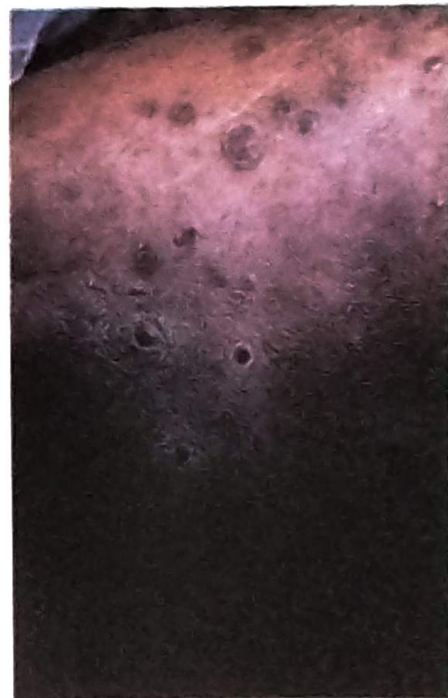
استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس

بیماری گازگرفتگی موش: تب نامنظم، سردرد، لرز، درد عضلات و درد مفاصل که با گازگرفتگی جوندگان ارتباط دارد. گلودرد و استفراغ در اثر تماس با باکتری موجود در آب یا غذای آلوده ایجاد می‌شوند.

مورد بالینی ۱-۲۶. تب و باکتریمی ناشی از بارتونلا

Slater و همکارانش، اولین عفونت بارتونلا هنسله را در یک فرد مبتلا به HIV توصیف کردند. یک مرد ۲۶ ساله که مبتلا به عفونت پیشرفته HIV بود، علایمی شامل تب بالا، لرز، تعریق و کاهش وزن را نشان می‌داد. کشت خون بعد از ۲ روز انکوباسیون منفی بود. علیرغم یک پاسخ ابتدایی به درمان با آنتی بیوتیک خوراکی، تب‌ها بعد از ۲ هفته بازگشت نمودند. بیمار دچار پان سیتوپنی بود و سطح آنزیم‌های کبدی او افزایش یافته بود. در توموگرافی، هپاتومگالی (بزرگی کبد) تنها ناهنجاری بود که تشخیص داده شد. همه تست‌های تشخیصی منفی بودند تا زمانی که بعد از بیش ۲ هفته انکوباسیون، باسیل‌های گرم منفی از کشت خون جداسازی گردید. در مطالعات بعدی مشخص شد که این ارگانیسم، یک باکتری جدید بوده و آن را بارتونلا هنسله نامیدند. فرد بیمار با اریترومایسین خوراکی درمان شد و علیرغم تب‌های عود یابنده، در نهایت کشت باکتری منفی شد. این بررسی، حساسیت بیماران مبتلا به HIV را به بارتونلا و شروع آهسته و موذیانه و دوره طولانی مدت بیماری را نشان می‌دهد.

این بیماری‌ها، شپش بدن (Human Body Louse) انسان است و بیماری غالبا محدود به افراد بی خانمان، یعنی افرادی که بهداشت شخصی آن‌ها زیر استاندارد است، می‌باشد. عمدتاً از اریترومایسین خوراکی، داکسی‌سایکلین یا



شکل ۱-۲۶. ضایعات جلدی آنژیوماتوز باسیلی ناشی از *بارتونلا هنسله*.

آزیترومایسین برای درمان عفونت‌های *بارتونلا کوئین تانا* استفاده می‌شود.

بارتونلا هنسله (*Bartonella henselae*) نیز عامل آنژیوماتوز باسیلی است، با این وجود، این بیماری عمدتاً پوست، غدد لنفاوی، کبد (پلیوزیس کبدی (Peliosis Hepatis)) یا طحال (پلیوزیس طحالی (Splenic Peloisis)) را درگیر می‌کند. دلایل این اختلاف در گرایش بافتی، ناشناخته است. همانند *بارتونلا کوئین تانا*، *بارتونلا هنسله* نیز می‌توانند باعث اندوکاردیت تحت حاد شود. مخازن بارتونلا هنسله، گربه‌ها و کک‌های آن‌ها می‌باشند. باکتری‌ها بصورت بدون علامت در اوروفارنکس گربه سانان حمل می‌شوند و قادر هستند باعث باکتریمی گذرا، بویژه در گربه‌های جوان یا شکاری گردند. همچنین بارتونلا هنسله عامل بیماری دیگری بنام بیماری خراش گربه است که در اثر تماس با گربه‌ها (مثلا چنگ زدن‌ها، گاز گرفتگی‌ها، و تماس با مدفوع کک‌های گربه) ایجاد می‌شود. معمولاً بیماری خراش گربه (Cat-scratch Disease)، یک عفونت خوش خیم در کودکان است که بوسیله آدنوپاتی موضعی مزمن (Chronic Regional Adenopathy) غدد لنفاوی منتهی به محل تماس، مشخص می‌شود. اگر چه اغلب عفونت‌ها خود محدود شونده هستند ولی انتشار عفونت به کبد، طحال، چشم و یا سیستم عصبی مرکزی نیز می‌تواند رخ دهد. باکتری‌ها ممکن است در بافت‌های غده لنفاوی مشاهده شوند، با این وجود، کشت آن‌ها عملاً همواره منفی است. تشخیص قطعی بر اساس علایم اختصاصی بیماری و شواهد سرولوژیک عفونت اخیر انجام می‌شود. کشت باکتری مفید نمی‌باشد زیرا به علت واکنش ایمنی سلولی قوی در بیماران با ایمنی کامل، ارگانیسم‌های اندکی در بافت‌ها وجود دارند. برخلاف آن، *بارتونلا هنسله* را می‌توان از نمونه خون مبتلایان به اختلال ایمنی که دارای باکتریمی مزمن هستند، جداسازی نمود، برای این منظور نیاز است نمونه‌های کشت داده شده را به مدت ۴ هفته یا بیشتر انکوبه کرد (شکل ۲-۲۶).

اگرچه ارزش درمانی بیماری خراش گربه با آنتی‌بیوتیک‌ها بحث برانگیز است، اما در صورت استفاده از درمان، آزیترومایسین (Azithromycin) توصیه می‌شود. آزیترومایسین، داکسی‌سایکلین و یا اریترومایسین خوراکی

برای درمان سایر عفونت‌های *بارتونلا هنسله* به کار می‌روند. پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز، سفالوسپورین‌های نسل اول و کلیندامایسین به نظر نمی‌رسند در شرایط آزمایشگاه بر علیه *بارتونلا* فعال باشند. در سال‌های اخیر، بروز عفونت‌های بارتونلا در مبتلایان به HIV کاهش یافته است، زیرا این بیماران جهت پیشگیری از عفونت‌های *مایکوباکتریوم آویوم* به طور روتین با آزیترومایسین یا کلاریترومایسین درمان می‌شوند.



شکل ۲-۲۶. رشد بارتونلا هنسله روی پلیت‌های بلاد آگار. به مورفولوژی‌های تیپیک کلونی توجه نمایند.

بوردتلا

بوردتلا یک کوکوباسیل گرم منفی، هوازی اجباری (Strictly Aerobic) و فوق العاده کوچک (۰/۲ تا ۰/۵ میکرومتر عرض و ۱ میکرومتر طول) است. در حال حاضر هشت گونه شناسایی شده است که چهار گونه آن مسئول ایجاد بیماری در انسان می‌باشند (کادر ۱-۲۶ را ببینید): بوردتلا پرتوسیس (Bordetella pertussis)، عامل مسئول پرتوسیس یا سرفه حمله‌ای، بوردتلا پاراپرتوسیس (Bordetella parapertussis) مسئول شکل ملایم‌تر پرتوسیس، بوردتلا برونشی سپتیکا (Bordetella bronchiseptica) مسئول بیماری تنفسی در سگ‌ها، خوک‌ها، حیوانات آزمایشگاهی و گاهی بیماری تنفسی در انسان، و بوردتلا هولمسی (Bordetella holmesii) عامل ناشایع سپسیس (Sepsis) است. گونه‌های بوردتلا بر اساس خصوصیات رشد، فعالیت بیوشیمیایی، و ویژگی‌های آنتی ژنیک از یکدیگر افتراق داده می‌شوند. علیرغم تفاوت‌های فنوتیپیک، مطالعات ژنتیکی نشان دادند که چهار گونه پاتوژن برای انسان، شدیدا به هم نزدیک بوده یا گونه‌های مشابهی هستند که تنها در بیان ژن‌های بیماریزایی (Virulence Genes) تفاوت دارند.

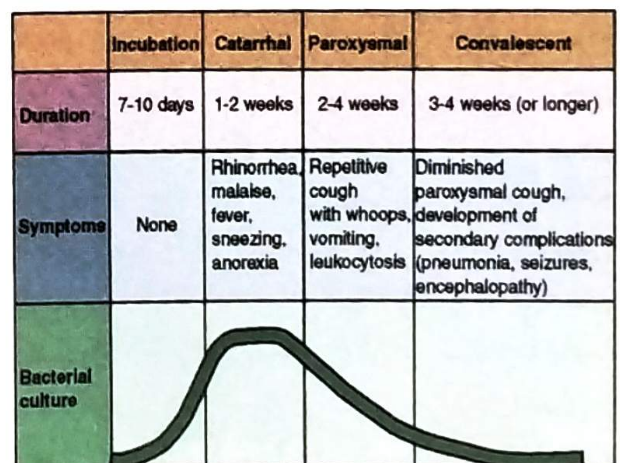
عفونت با *بوردتلا پرتوسیس* و ایجاد سرفه حمله‌ای نیاز به تماس با ارگانیسم، اتصال باکتریایی به سلول‌های اپیتلیال مژکدار مجرای تنفسی، تکثیر باکتری‌ها و ایجاد آسیب موضعی در بافت، و سمیت سیستمیک دارد. اتصال ارگانیسم‌ها به سلول‌های اپیتلیال مژکدار به واسطه ادهسین‌های پروتئینی صورت می‌گیرد. پرتاکتین (Pertactin) و هماگلوتینین رشته‌ای (Filamentous Hemagglutinin) و فیمبریه. پروتئین‌های مشابهی در *بوردتلا پاراپرتوزیس* و بوردتلا برونشی سپتیکا نیز یافت شده است. آسیب بافتی موضعی توسط توکسین درمونکروتیک [Dermonecrotic Toxin] (ایجاد ایسکمی موضعی در مدل موش می‌کند) و سایتوکسین تراکئال [Tracheal Cytotxin] (سبب مهار حرکت مژه‌ها می‌شود، تخریب مکانیسم‌های پاک‌سازی نرمال در درخت تنفسی منجر به سرفه خاص بیماری پرتوزیس می‌گردد) ایجاد می‌گردد. سمیت سیستمیک عمدتاً توسط توکسین پرتوزیس [Pertussis Toxin] ایجاد می‌شود. این توکسین پروتئینی که فعالیت آدنیلات سیکلاز را کنترل می‌نماید غیرفعال می‌کند و منجر به افزایش سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) و به دنبال آن افزایش ترشحات تنفسی و تولید مخاط می‌شود که از خصوصیات مرحله پاروگزیمال (حمله‌ای) سیاه سرفه است.

پرتوسیس بیماری انسان است و هیچ مخزن حیوانی یا محیطی برای آن شناخته نشده است. اگرچه بروز سیاه سرفه و نیز صدمات و مرگ ناشی از آن، پس از معرفی واکسن در سال ۱۹۴۹ به طور چشمگیری کاهش یافت ولی این بیماری هنوز بصورت اندمیک در سراسر جهان وجود داشته و تخمین زده می‌شود این باکتری هر سال سبب ۲۴ میلیون عفونت و ۱۶۰۰۰۰ مرگ در سال ۲۰۱۴ بویژه در بچه‌های واکسن نزده، گردد. بروز بیماری گزارش شده در ایالات متحده آمریکا ۱۸۹۷۵ مورد در سال ۲۰۱۷ بود که نشان از کاهش ۴۲ درصدی از سال ۲۰۱۴ دارد. به لحاظ تاریخی، سیاه سرفه یک بیماری مختص اطفال بوده ولی امروزه بخش

مورد بالینی ۲-۲۶. طغیان سیاه سرفه در کارکنان مرکز بهداشت

Pascual و همکارانش، طغیانی از پرتوسیس (سیاه سرفه) را در بین کودکان بیمارستان گزارش کردند. مورد شاخص این شیوع، یک پرستار بیهوشی بود که سرفه‌های شدیدی داشت و به دنبال حمله‌ها (پاروکسیسم)، فرد دچار استفراغ، آپنیک متوالی و از دست دادن هوشیاری گشت. نمونه‌های تنفسی کارکنان بخش جراحی، بیماران در معرض و اعضاء خانواده شان توسط کشت، واکنش زنجیره پلی‌مراز و تست‌های سرولوژی تحت بررسی قرار گرفت. ۲۰ نفر از کارکنان مرکز بهداشت (۲۳ درصد) و هیچ یک از ۱۴۶ بیمار علایم بالینی پرتوسیس را داشتند. فقدان بیماری در این بیماران به دلیل استفاده آن‌ها از ماسک، رعایت اقدامات پیشگیرانه از سرفه و تماس‌های محدود صورت به صورت می‌باشد. این طغیان، حساسیت بالغین را نسبت به عفونت و نیز ماهیت بسیار عفونی بوردتلا پرتوسیس تأکید می‌کند.

عمده‌ای از عفونت‌ها در نوجوانان و بالغین مشاهده می‌شود (مورد بالینی ۲-۲۶). تشخیص فرم‌های ملایم‌تر بیماری در کودکان بزرگتر و بالغین و نیز بهبود آزمایشات تشخیصی، مطمئنا به افزایش بیماری گزارش شده کمک می‌کنند. عفونت به دنبال استنشاق آئروسل‌های عفونی، و اتصال و تکثیر باکتری در سطح سلول‌های اپیتلیال مژکدار ایجاد می‌شود. پس از یک دوره کمون ۷ تا ۱۰ روزه، تظاهرات کلاسیک سیاه سرفه به سمت سه مرحله پیشروی می‌نماید (شکل ۳-۲۶). اولین مرحله، مرحله زکامی (Catarrhal Stage) است و شبیه سرماخوردگی معمولی بوده و علایم آن شامل آبریزش بینی، عطسه، بی حالی، بی اشتهایی



	Incubation	Catarrhal	Paroxysmal	Convalescent
Duration	7-10 days	1-2 weeks	2-4 weeks	3-4 weeks (or longer)
Symptoms	None	Rhinorrhea, malaise, fever, sneezing, anorexia	Repetitive cough with whoops, vomiting, leukocytosis	Diminished paroxysmal cough, development of secondary complications (pneumonia, seizures, encephalopathy)
Bacterial culture				

شکل ۳-۲۶. عوارض بالینی بیماری بوردتلا پرتوسیس.

و تب خفیف می‌باشد. به علت اینکه، بیشترین میزان باکتری در طی این مرحله از بیماری است و از سویی عامل بیماری هنوز شناسایی نشده است، بیماران در فاز کاتارال، بیشترین خطر انتقال عفونت را از طریق تماس‌های خود با افراد دیگر دارند. بعد از ۱ تا ۲ هفته، مرحله حمله‌ای (Paroxysmal Stage) شروع می‌شود. در طی این زمان، سلول‌های مژکدار اپیتلیال از مجرای تنفسی ریزش یافته و جدا می‌شوند و عمل پاکسازی مخاط با اختلال مواجه می‌گردد. این مرحله از بیماری بوسیله حمله‌های سرفه‌های کلاسیک با صدای بلند مشخص می‌شود (یعنی یک سری از سرفه‌های متوالی که با یک صدای بلند تنفسی دنبال می‌شود). تولید مخاط در مجرای تنفسی شایع بوده و تا حدودی مسئول ایجاد انسداد تنفسی است. حملات بصورت تکراری بوده که با ضعف و استفراغ پایان می‌یابد. همچنین در طی این دوره، یک لنفوسیتوز مشخص وجود دارد. بیماران مبتلا در طول اوج بیماری ممکن است بیش از ۴۰ تا ۵۰ حمله را تجربه کنند. بعد از ۲ تا ۴ هفته، بیماری وارد مرحله نقاهت (Convalescent Stage) می‌شود. در این زمان، تعداد و شدت حملات کاهش یافته ولی ممکن است عوارض ثانویه ایجاد گردد. امروزه مشخص شده این علایم کلاسیک سیاه سرفه ممکن است در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی یا در بالغین مشاهده نشوند. چنین بیمارانی ممکن است سابقه‌ای از یک سیاه سرفه پایدار و مزمن بدون صدای بلند (Whoop) یا استفراغ را داشته باشند. به علت اینکه این تظاهرات غیر قابل تشخیص است، تست‌های تشخیصی مناسب جهت تشخیص بوردتلا و همچنین دیگر باکتری‌های پاتوژن در مجرای تنفسی (برای مثال، *مایکوپلاسما پنومونیه*، *کلامیدوفیلا پنومونیه* و *لژیونلا پنوموفیلا*) و پاتوژن‌های ویروسی تنفسی، باید انجام گیرد.

تشخیص آزمایشگاهی عفونت‌های *بوردتلا پرتوزیس* در سال‌های اخیر تغییر پیدا کرده است. بوردتلا پرتوسیس شدیدا به خشکی حساس بوده و اگر در طی جمع‌آوری و انتقال نمونه به آزمایشگاه مراقب نباشیم، باکتری زنده نخواهد ماند. اگرچه گونه‌های *بوردتلا* دارای نیازهای تغذیه‌ای ساده‌ای هستند اما برخی گونه‌ها به مواد سمی و متابولیت‌های موجود در محیط‌های آزمایشگاهی معمول بسیار حساس می‌باشند. این گونه‌ها (به ویژه *بوردتلا پرتوزیس*) نیاز به محیط‌های حاوی مکمل‌هایی

نظیر شارکول، نشاسته، خون یا آلبومین دارند که این مواد سمی را جذب می‌کنند. گونه‌های سخت رشدتر به آهستگی در کشت رشد می‌کنند و همه نیاز به محیطهایی دارند که به صورت تازه تهیه شده باشند. حتی تحت شرایط ایده‌آل جداسازی بوردتلا پرتوزیس در کشت مشکل است به این دلیل تعدادی آزمایش‌های تکثیر اسیدنوکلئیک که انواعی از ژن‌ها را هدف قرار می‌دهند به وجود آمده‌اند. ویژگی‌های اجرایی این آزمایش‌ها (مثلاً حساسیت و اختصاصیت) بالاتر از روش میکروسکوپی و کشت است. تفسیر نتایج تست‌های سرولوژی مشکل است زیرا تکنیک‌های میکروسکوپی و کشت که این تست‌ها به وسیله آنها ارزیابی شده‌اند استانداردهای نسبتاً غیر حساسی می‌باشند. تست‌های سنجش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA) برای شناسایی آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه توکسین پرتوزیس، هماگلوتنین رشته‌ای، پرتاکتین و فیمبریه به وجود آمده‌اند.

درمان سیاه سرفه به طور عمده حمایتی بوده و نیاز به نظارت و مراقبت پرستار در طی مراحل پاروکسیسمال و نقاهت بیماری دارد. آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند دوره بالینی را بهبود دهند و عفونت‌زایی را بویژه در طی مراحل اولیه بیماری کاهش دهند، اما دوره نقاهت عمدتا به سرعت و درجه بازسازی سلول‌های اپیتلیال مژکدار بستگی دارد. ماکرولیدها (یعنی اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین) در ریشه‌کنی ارگانیسم‌ها موثر هستند، اما به دلیل اینکه بیماری در طی اوج سرایت خود تشخیص داده نمی‌شود، این اثر ارزش کمی دارد. آزیترومایسین و کلاریترومایسین معمولاً بخوبی تحمل شده و ماکرولیدهای ارجح می‌باشند. تری متوپریم - سولفامتوکسازول یا فلوروکینولون‌ها می‌توانند در بیمارانی که قادر به تحمل ماکرولیدها نمی‌باشند، استفاده شوند. پروفیلاکسی ضدمیکروبی پس از تماس با آزیترومایسین برای افراد در خطر بالای بیماری شدید استفاده می‌شود به شرطی که درمان در طی ۲۱ روز از تماس با بیمار علامت‌دار، تجویز شود.

دو نوع واکسن فاقد سلول [Acellular Vaccines] (یکی برای بچه‌ها، یکی برای بالغین) تجویز شونده همراه با واکسن‌های مورد استفاده برای کزاز و دیفتری هم‌اکنون در ایالات متحده آمریکا مجوز گرفته‌اند. هر دو واکسن حاوی توکسین پرتوسیس غیر فعال شده، هماگلوتینین رشته‌ای و پرتاکتین می‌باشند. واکسن کودکان در سنین ۲، ۴، ۶ و ۱۵ تا ۱۸ ماهگی به کودکان تجویز می‌شود و پنجمین دوز از واکسن بین سنین ۴ تا ۶ سالگی تجویز می‌گردد. توصیه‌های اخیر برای واکسیناسیون بالغین، استفاده از واکسن در سن ۱۱ یا ۱۲ سالگی و سپس مجددا بین سنین ۱۹ و ۶۵ سالگی برای بالغین می‌باشد. به علت اینکه سیاه سرفه در افراد حساس بسیار مسری است و نیز از آنجایی که عفونت تشخیص داده نشده در اعضاء خانواده یک بیمار علامت دار، می‌تواند همچنان سبب بقاء بیماری در جامعه شود، از اینرو آزیترومایسین (Azitromycin) جهت پیشگیری دارویی استفاده می‌گردد.

سایر گونه‌های بوردتلا

بوردتلا پاراپرتوسیس مسئول ایجاد ۱۰ تا ۲۰ درصد از موارد ملایم سیاه سرفه است که سالیانه در آمریکا رخ می‌دهد. *بوردتلا برونشی سپتیکا* عمدتاً باعث ایجاد بیماری تنفسی در حیوانات می‌شود اما با کلونیزاسیون مجرای تنفسی و بیماری تنفسی انسان نیز ارتباط دارد. محققان در مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری در آتلانتا، جورجیا گزارش دادند که *بوردتلا هولمسی* عمدتا با سپتی سمی (Septicemia) مرتبط است.

بروسلا

بررسی مولکولی جنس *بروسلا* نشان می‌دهد که ارتباط نزدیکی بین سویه‌ها وجود دارد و در یک جنس واحد قرار دارند، با این وجود، جنس به ۱۲ گونه تقسیم‌بندی شده است که ۴ گونه آن عمدتاً با بیماری انسان ارتباط دارند: بروسلا آبورتوس، بروسلا ملی تنسیس، بروسلا سوئیس و بروسلا کنیس (کادر ۱-۲۶ را ببینید). اسامی تعدادی از بیماری‌های ناشی از اعضای این جنس بر پایه نام میکروبیولوژیست‌های کاشف آن‌ها که ارگانیسم‌ها را جداسازی و شرح داده‌اند [مثلاً آقای دیوید بروس (بروسلوزیس (Brucellosis))، برنارد بنگ (بیماری بنگ (Bang Disease))] و یا از طریق علایم بالینی آن‌ها (تب مواج (Undulant Fever)) و یا با توجه به مناطقی

که در آنجا شـیوع پیدا کرده‌اند (مثـلا تب مالت (Malta Fever)، تـب متنـاوب مدیترانـه‌ای (Mediterranean remittent Fever)، تب صخره گیبرالتار (Rock Fever of Gibraltar)، تب اسـتان کنستانتینوپل (County Fever of Constantinople)، تب کریت (Fever of Crete)) مشخص می‌گردنـد. با این حـال متداول‌ترین واژه مورد اسـتفاده بروسلوز (Brucellosis) است.

بروسلاها کوکوباسـیل‌های گرم منفی کوچک (۰/۵ میکرومتر عرض و ۰/۶ تا ۱/۵ میکرومتر طول)، غیر متحرک (Nonmotile)، و فاقـد کپسـول (Nonencapsulated) می‌باشد. این ارگانیسم بر روی محیط کشت به آرامی رشد می‌کند (یک هفته یا بیشتر) و معمولاً به محیط‌های کشت پیچیده نیاز دارد. هوازی مطلق (Strictly Aerobic) است و برخی سویه‌ها نیازمند دی اکسید کربن برای رشد می‌باشند و کربوهیدرات‌ها را تخمیر نمی‌کنند.

کلونی‌ها بـر اسـاس آنتـی ژن O (O Antigen) لیپوپلی‌سـاکارید دیواره سـلولی (LPS) می‌توانند هم به صورت صاف (شـفاف و یکنواخت) و هم به صورت خشن (کدر، گرانولار و یا چسـبنده) مشاهده شوند. آنتی سرم بر علیه یک فرم (مثلاً فرم صاف) نمی‌تواند با فرم دیگر (فرم خشن) واکنش متقاطع نشان دهد.

بروسـلا هیـچ اگزوتوکسـین (Exotoxin) قابـل شناسـایی را تولید نمی‌کند و اندوتوکسـین آن نسبت به اندوتوکسین دیگر باسـیل‌های گرم منفی سمیت کمتری دارد. تغییر سـویه‌های صاف به مرفولوژی خشن با کاهش قابل توجـه بیماریزایی مرتبط اسـت، بنابرایـن زنجیره O از LPS صاف یک شـاخص با اهمیـت در بیماریزایی می‌باشـد. همچنین، *بروسـلا* انگل داخل سـلولی سیستم رتیکولواندوتلیال (metsyS Reticuloendothelial) اسـت. بعد از تمـاس اولیه، ارگانیسـم‌ها بوسـیله ماکروفاژها و منوسیت‌ها فاگوسیت می‌شوند. باکتری‌های فاگوسیت شده به طحال، کبد، مغز اسـتخوان، غدد لنفاوی و کلیه‌ها حمل می‌شوند. باکتری‌ها پروتئین‌هایی ترشح می‌کند که تشکیل گرانولوما (Granuloma) را در این ارگان‌ها القاء می‌کند و در بیماران با بیماری پیشرفته تغییرات مخرب در این بافت‌ها و سایر بافت‌ها روی می‌دهد.

عفونت‌های بروسـلا انتشـار جهانی (Worldwide) دارد و بیمـاری اندمیک اغلب در آمریـکای لاتین، آفریقا، حوزه مدیترانه، خاورمیانه و غرب آسـیا شایع است. سالانه بیش از ۵۰۰ هزار مورد بیماری ثبت شـده از سراسر جهان گزارش می‌شود. برخلاف آن، بروز بیماری در ایالات متحده بسیار کمتر است (در سال ۲۰۱۷، ۱۴۰ مورد عفونت گزارش شد). در ایالات متحده بالاترین تعداد بیماری از کالیفرنیا و تگزاس گزارش می‌شـود و اغلب این عفونت‌ها در ساکنین مکزیـک و یا بازدیدکنندگان از این کشـور روی می‌دهد. همچنین کارکنان آزمایشـگاه در خطر کسـب عفونت از طریق تماس مسـتقیم یا استنشـاق ارگانیسم هستند. در ایالات متحده بیماری گاوها، گوسفندان، خوک‌ها و بزها از طریق حذف حیوانات آلوده و واکسیناسـیون حیوانات سالم به طور موثر ریشه کن شده است.

بروسلوز در انسان‌ها می‌تواند از طریق تماس مستقیم با ارگانیسم (مثلاً تماس در آزمایشگاه)، خوردن (مثلا مصرف محصولات غذایی آلوده)، یا استنشـاق کسب شود. نگرانی عمده در مورد *بروسلا*، در ارتباط با توانایی استفاده از بروسلا به عنوان یک سلاح بیولوژیک (Biologic Weapon) است که در این حالت کسـب عفونت احتمالا از طریق استنشاق ارگانیسم می‌باشد.

بروسـلا موجب بیمـاری ملایم یا فاقـد علامت در میزبان طبیعی خود می‌شـود: بروسـلا آبورتوس در گاو و گاومیش آمریکایی؛ بروسـلا ملی تنسیس در بز و گوسفند؛ بروسلا سوئیس در خوک، گوزن اروپایی و گوزن کانادایی؛ بروسلا کنیس در سگ‌ها، روباه‌ها و کایوت‌ها ایجاد عفونت می‌نماید. بروسـلا تمایل ویژه‌ای بـرای ایجاد عفونت در ارگان‌های غنی از اریتریتول (Erythritol) دارد. بسـیاری از سـویه‌های *بروسـلا* ترجیح می‌دهند بجای گلوکز، قند اریتریتـول را متابولیـزه کنند. بافت‌هـای حیوانات (اما نه انسـان) شـامل پسـتان، رحم، جفت، و اپیدیدیم غنی از اریتریتول می‌باشـند. ارگانیسـم‌ها در مخازن غیر انسانی در این اندام‌ها جایگزین شـده و می‌توانند منجر به نازایی، سـقط جنین و ایجاد حالت ناقلیت بدون علامت برای تمام عمر، شوند. بروسلا به میزان زیاد در شیر، ادرار، و ترشحات زایمان وارد می‌شود. بیماری انسانی در ایالات متحده غالبا

مورد بالینی ۳-۲۶. بروسلوز

Lee و Fung، یک زن ۳۴ ساله را توصیف کردند که توسط بروسلا ملی تنسیس دچار بروسلوز شده بود. زن علایمی شامل تب، بی قراری و سردردهای راجعه را نشان می‌داد که بعد از لمس کردن جفت بز در چین عفونت ایجاد شده بود. بعد از انکوباسیون طولانی، کشت خون از نظر وجود بروسلا ملی تنسیس مثبت شد. این زن به مدت ۶ هفته با داکسی سایکلین و ریفامپین درمان شد و جواب موفقیت آمیزی به درمان با این داروها نشان داد. این مورد بالینی، یک توصیف کلاسیک از تماس با بافت‌های آلوده حاوی میزان بالایی از اریتریتول، وجود سردردها و تب‌های راجعه و نیز پاسخ درمانی مناسب به ترکیبی از داکسی سایکلین و ریفامپین می‌باشد.

توسط بروسلا ملی تنسیس ایجاد شده و عمدتاً ناشی از مصرف شیر آلوده غیر پاستوریزه و دیگر محصولات لبنی (Dairy Products) می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

طیف بیماری بروسلوز (کادر ۱-۲۶) به ارگانیسم آلوده کننده بستگی دارد. *بروسلا آبورتوس* و *بروسلا کنیس* تمایل دارند بیماری ملایم با عوارض چرکی نادر ایجاد کنند. برخلاف آن *بروسلا سوئیس* موجب تشکیل ضایعات مخرب می‌گردد و دارای دوره طولانی مدت است. *بروسلا ملی* تنسیس نیز باعث بیماری شدید همراه با بروز بالای عوارض جدی می‌شود، زیرا ارگانیسم‌ها می‌توانند در سلول‌های فاگوسیتیک به میزان بالایی تکثیر پیدا کند.

تقریباً در نیمی از بیماران مبتلا به بروسلا، بیماری حاد ایجاد می‌شود، و علایم اولیه معمولاً ۱ تا ۳ هفته بعد از تماس ظاهر می‌شوند. علایم اولیه غیر اختصاصی بوده و شامل بی قراری، لرز، تعریق، خستگی، ضعف، میالژی، کاهش وزن، آرترالژی، و سرفه خشک می‌باشد. تقریبا همه بیماران تب دارند و می‌تواند در بیماران درمان نشده بصورت تب متناوب باشد بنابراین به عنوان تب مواج (Undulant Fever) نامیده می‌شود (مورد بالینی ۳-۲۶). بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته دارای علایم مجرای گوارشی، ضایعات استئولیتیک یا افوزیون مفصلی، علایم تنفسی و به میزان کمتر تظاهرات جلدی، عصبی یا قلبی عروقی هستند. همچنین عفونت‌های مزمن می‌توانند در بیمارانی که به صورت ناقص درمان شده‌اند، ایجاد گردند که علایم در ظرف ۳ تا ۶ ماه بعد از درمان ناپیوسته آنتی‌بیوتیکی، ایجاد می‌شوند. عود بیماری مرتبط با کانون عفونت‌های (مثلا در استخوان، طحال، کبد) باقی‌مانده است و با ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی ارتباطی ندارد.

جهت تشخیص آزمایشگاهی بروسلوز باید چندین نمونه خون برای کشت و تست سرولوژی جمع‌آوری شود. همچنین کشت‌های مغز استخوان و بافت عفونی می‌توانند مفید باشند. اگر به بروسلوز مشکوک بودیم باید از ایمن بودن نحوه انتقال نمونه اطمینان داشته باشیم و نیز آزمایشگاه را از نظر وجود احتمالی بروسلا مطلع سازیم. بروسلا در هنگام استفاده از تکنیک‌های مرسوم به آسانی رنگ می‌گیرد، اما تشخیص آن‌ها در نمونه‌های بالینی به علت جایگاه داخل سلولی باکتری و اندازه کوچک آنها مشکل می‌باشد. ارگانیسم‌ها در کشت به آهستگی رشد می‌کنند، نیاز به بلاداگار غنی‌شده و انکوباسیون طولانی‌مدت (۳ روز یا بیشتر) است. کشت‌های خون قبل از اینکه منفی در نظر گرفته شوند باید برای ۲ هفته انکوبه شوند. تشخیص اولیه بروسلا بر اساس مشاهده میکروسکوپی، شکل کلونی، واکنش‌های اکسیداز (Oxidase) و اوره‌آز (Urease) مثبت، و واکنش با آنتی‌بادی‌های اختصاصی می‌باشد. همچنین شناسایی در سطح جنس، با استفاده از تعیین توالی ژن 16S اسید ریبونوکلئیک ریبوزمی (rRNA) امکان پذیر می‌باشد. برسلوز تحت بالینی و بسیاری از موارد بروسلوز حاد و مزمن بوسیله تشخیص پاسخ آنتی بادی اختصاصی در فرد آلوده تشخیص داده می‌شوند. عملاً در تمام بیماران، آنتی بادی‌ها قابل شناسایی هستند و می‌توانند برای ماه‌ها یا سال‌ها پایدار بمانند، بنابراین برای تشخیص قطعی بیماری اخیر از طریق سرولوژی، نیاز به افزایش قابل ملاحظه در تیتر آنتی‌بادی می‌باشد. تشخیص احتمالی بیماری از طریق افزایش ۴ برابر یا بیشتر در تیتر آنتی بادی یا یک تیتر واحد بیشتر یا مساوی ۱:۱۶۰ است.

تتراسایکلین‌ها (ترجیحاً داکسی سایکلین) معمولاً بر علیه اغلب سویه‌های بروسلا فعال هستند. با این حال چون این یک داروی باکتریواستاتیک است بعد از پاسخ موفقیت‌آمیز اولیه، عود بیماری مشاهده می‌شود. سازمان بهداشت جهانی اخیراً توصیه کرده از ترکیب

داکسی‌سایکلین (Doxycycline) و ریفامپین (Rifampin) توأماً استفاده شود. تتراسایکلین‌ها برای جنین‌ها و کودکان کم سن و سال سمی هستند بنابراین در زنان باردار و کودکان کمتر از ۸ سال باید بجای داکسی‌سایکلین از تری متوپریم – سولفامتوکسازول استفاده شود. برای اینکه درمان موفقیت آمیز باشد باید برای ۶ هفته یا بیشتر ادامه پیدا کند. فلوروکینولون‌ها، ماکرولیدها، پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها غیر موثرند یا فعالیت غیر قابل پیش بینی دارند. عود بیماری در اثر درمان ناقص و نه به دلیل ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی روی می‌دهد.

در ایالات متحده آمریکا کنترل بروسلوز انسانی از طریق کنترل بیماری در حیوانات اهلی امکان پذیر است. این امر نیازمند تشخیص سیستماتیک (بوسیله تست‌های سرولوژیک) و حذف گله‌های آلوده و واکسیناسیون حیوان (در حال حاضر با سویه خشن از *بروسلا آبورتوس* سویه RB51 (*B. abortus* strain RB51) انجام می‌شود) می‌باشد. اجتناب از مصرف محصولات لبنی غیر پاستوریزه، رعایت روش‌های مناسب از نظر ایمنی در آزمایشگاه‌های بالینی و پوشیدن لباس‌های محافظ بوسیله کارگران کشتارگاه از روش‌های پیشگیری از بروسلوز می‌باشند. از واکسن‌های زنده ضعیف شده *بروسلا آبورتوس* و *بروسلا ملی تنسیس* به طور موفقیت آمیزی در پیشگیری از ایجاد عفونت در گله‌های حیوانی استفاده شده است. علیه *بروسلا کنیس* و *بروسلا سوئیس* واکسنی تهیه نشده است و از آنجایی که واکسن‌های موجود باعث ایجاد بیماری علامتدار در انسان می‌شوند نمی‌توان از آن‌ها استفاده نمود. فقدان یک واکسن موثر انسانی، نگران کننده است زیرا *بروسلا* می‌تواند به عنوان یک عامل بیوتروریسم مورد استفاده قرار گیرد.

کاردیوباکتریوم

کاردیوباکتریوم هومینیس (Cardiobacterium hominis) به علت تمایل این باکتری به ایجاد اندوکاردیت (Endocarditis) در انسان‌ها، به این نام نامیده شده است (کادر ۱–۲۶ را ببینید). این باکتری‌ها، باسیل‌های گرم منفی یا گرم متغیر (Gram-Variable)، غیرمتحرک (Nonmotile)، بی‌هوازی اختیاری، و مشخصاً پلی‌مورف و کوچک (۱ میکرومتر عرض و ۱ تا ۲ میکرومتر طول) هستند. این باکتری‌ها، تخمیرکننده، اکسیداز مثبت (Oxidase Positive) و کاتالاز منفی (Catalase Negative) می‌باشند. *کاردیوباکتریوم هومینیس* در مجرای تنفسی فوقانی اغلب افراد سالم وجود دارد.

اندوکاردیت، مهمترین بیماری انسانی است که توسط *کاردیوباکتریوم هومینیس* و گونه مرتبط یعنی *کاردیوباکتریوم والواروم* (*Cardiobacterum valvarum*) ایجاد می‌شود (مورد بالینی ۴–۲۶). بسیاری از عفونت‌ها بعلت بیماریزایی اندک ارگانیسم و رشد آهسته در آزمایشگاه، گزارش نشده یا تشخیص داده نمی‌شوند. بیشتر بیماران مبتلا به اندوکاردیت ناشی از *کاردیوباکتریوم هومینیس* قبل از توسعه علایم بالینی، دارای بیماری قلبی زمینه‌ای بوده یا سابقه بیماری دهانی و یا عمل جراحی دندان داشته‌اند. ارگانیسم‌ها قادرند از اوروفارنکس وارد خون شده و به بافت آسیب دیده قلب متصل شوند و سپس به آرامی تکثیر یابند. دوره بیماری موذیانه و تحت حاد است و معمولاً بیماران علایم بالینی (خستگی، بی قراری، تب درجه پایین) را برای

مورد بالینی ۴–۲۶. اندوکاردیت ناشی از کاردیوباکتریوم

Hoover و همکارانش، اولین بیمار آلوده به کاردیوباکتریوم والواروم (گونه جدید کاردیوباکتریوم) را توصیف کردند. فرد بیمار یک مرد ۴۶ ساله بود که در طول یک دوره یک ماهه دچار بی‌اشتهایی و خستگی شده بود. علایم بالینی، دو هفته بعد از کشیدن دندان ایجاد گشت. آزمایشات جسمانی وی از نظر وجود خستگی، ادم انتهای تحتانی و مورمور قلبی قابل توجه بود. در رادیوگرافی سینه، افوزیون دو طرفه جنبی آشکار گردید. همه کشت‌های خونی جمع‌آوری شده در طول یک دوره ۲۴ ساعته برای باسیل‌های پلی مورف گرم منفی مثبت بود و متعاقبا به عنوان کاردیوباکتریوم والواروم تعیین هویت گردید. کنترل وضعیت بیمار از طریق جایگزینی دریچه آئورت با یک دریچه مصنوعی و نیز ۴ هفته درمان با سفتریاکسیون صورت گرفت. پیشگیری درمانی بیماری، بهبودی کامل فرد بیمار شد. این بررسی، تحت حاد بودن اندوکاردیت کاردیوباکتریوم و عموما نتیجه موفقیت آمیز درمانی نسبت به آن را آشکار ساخت. این بیماری از این نظر منحصر به فرد است که بیمار سابقه‌ای از بیماری قلبی را نداشت.

ماه‌ها قبل از انجام مراقبت پزشکی نشان می‌دهند. عوارض نادر بوده و بهبودی کامل پس از درمان آنتی بیوتیکی مناسب، شایع می‌باشد.

جداسازی *کاردیوباکتریوم هومینیس* از کشت‌های خون، تشخیص اندوکاردیت را تائید می‌کند. ارگانیسم در محیط کشت به آهستگی رشد می‌یابد و جهت مشاهده رشد به ۱ هفته یا بیشتر زمان نیاز است. این باکتری در محیطهای کشت براث بصورت توده‌های مجزا به نظر می‌رسد که به راحتی می‌تواند از چشم پنهان بماند. ارگانیسم جهت رشد در محیطهای حاوی آگار نیازمند دی‌اکسیدکربن افزایش یافته و رطوبت می‌باشد، کلونی‌های نوک‌سوزنی (Pinpoint colonies) و کوچک (به اندازه ۱ میلی متر) پس از ۲ روز انکوباسیون بر روی محیط بلاد آگار و شکلات آگار ظاهر می‌شوند. این ارگانیسم بر روی محیط مک کانکی آگار یا سایر محیطهای انتخابی که معمولا برای جداسازی باسیل‌های گرم منفی استفاده می‌شوند، رشد نمی‌کند. *کاردیوباکتریوم هومینیس* را می‌توان به سادگی بر اساس خصوصیات رشد، مرفولوژی میکروسکوپی، و واکنش در تست‌های بیوشیمیایی شناسایی نمود.

کاردیوباکتریوم هومینیس به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها حساس بوده و اغلب عفونت‌ها بوسیله پنی‌سیلین یا آمپی سیلین به مدت ۲ تا ۶ هفته به طور موفقیت آمیزی درمان می‌شوند، اگرچه سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین گزارش شده اند. اندوکاردیت *کاردیوباکتریوم هومینیس* در افراد دارای بیماری قلبی زمینه ای، توسط رعایت بهداشت دهانی مناسب و استفاده از پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در هنگام جراحی دندان، قابل پیشگیری می‌باشد. پنی‌سیلین با فعالیت طولانی، جهت پیشگیری موثر است. اریترومایسین (Erythromycin) نباید استفاده شود، زیرا *کاردیوباکتریوم هومینیس* معمولاً به آن مقاوم است.

فرانسیسلا

فرانسیسلا پاتوژن زئونوز (Zoonotic Pathogen) مهمی است که می‌تواند باعث ایجاد بیماری انسانی با اهمیت شود. مهمترین پاتوژن انسان در جنس فرانسیسلا، فرانسیسلا تولارنسیس می‌باشد که عامل ایجاد تولارمی (Tularemia) (همچنین بیماری تب گلاندولار (Glandular Fever)، تب خرگوش (Rabbit Fever)، تب کنه (Tick Fever)، تب مگس گوزن (Deer Fly Fever) نامیده می‌شود) در انسان‌ها و حیوانات است (کادر ۱-۲۹ را ببینید). فرانسیسلا تولارنسیس بر اساس خصوصیات بیوشیمیایی به سه زیر گونه تقسیم می‌شود. زیرگونه تولارنسیس (تیپ A) (Subspecies *tularensis* (type A)) و زیرگونه هولارکتیکا (تیپ B) (subspecies *holarctica* (type B)) مهمترین زیر گونه‌ها می‌باشند، در حالیکه *فرانسیسلا تولارنسیس* زیر گونه مدیاسیاتیکا (*F. tularensis* subsp. *mediasiatica*) به ندرت با بیماری انسان مرتبط است. *فرانسیسلا فیلومیراگیا* (*F.philomiragia*) و *فرانسیسلا نویسیدا* (*F.novicida*) پاتوژن‌های فرصت‌طلب غیرشایع می‌باشند که تمایل ویژه‌ای به بیماران دچار نقص سیستم ایمنی (بیماری گرانولوماتوز مزمن (Chronic Granulomatous Disease)، بیماری‌های میلوپرولیفراتیو (Myeloproliferative Diseases)) دارند.



شکل ۴-۲۶. رنگ آمیزی گرم فرانسیسلا تولارنسیس جداسازی شده از محیط کشت. به کوکو باسیل‌های بسیار کوچک شبیه نقطه (dotlike coccobacilli) توجه کنید.

فرانسیسلا تولارنسیس یک کوکوباسیل گرم منفی و بسیار کوچک است (۰/۲ میکرومتر عرض و ۰/۲ تا ۰/۷ میکرومتر طول) و به طور ضعیف رنگ آمیزی می‌شود (شکل ۴-۲۶). ارگانیسم غیر متحرک (Nonmotile) بوده و کپسول لیپیدی (Lipid Capsule) نازک و نیازهای رشد سخت‌گیرانه‌ای دارد (یعنی اغلب سویه‌ها جهت رشد به سیستئین (Cysteine) نیاز دارند). فرانسیسلا هوازی مطلق (Strictly Aerobic) بوده و جهت اینکه رشد باکتری در محیط کشت قابل تشخیص باشد، به ۳ روز یا بیشتر زمان نیاز است.

فرانسیسلا تولارنسیس یک پاتوژن درون سلولی است که می‌تواند برای مدت در درون ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های اندوتلیال تکثیر پیدا کند. ارگانیسم از طریق ترشح پروتئین‌هایی که سبب تسهیل فرار باکتری از فاگوزوم و به دنبال آن تکثیر در سیتوزول ماکروفاژ می‌گردند، از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم (Phagosome–lysosome Fusion) جلوگیری کند. سویه‌های بیماریزا دارای یک کپسول غنی از پلی ساکارید (Polysaccharide-rich Capsule) ضد فاگوسیتی هستند و از دست دادن کپسول با کاهش بیماریزایی آن‌ها ارتباط دارد. کپسول باعث محافظت باکتری از کشته شدن به واسطه کمپلمان در طی فاز باکتریمی بیماری می‌گردد. شبیه اغلب باسیل‌های گرم منفی، این ارگانیسم نیز، اندوتوکسین دارد، اما فعالیت اندوتوکسین باکتری نسبت به اندوتوکسین موجود در سایر باسیل‌های گرم منفی به طور قابل توجهی کمتر فعال است.

وجود پاسخ ایمنی ذاتی قوی به همراه تولید اینترفرون گاما (IFN-γ) و فاکتور نکروز دهنده توموری (TNF) جهت کنترل تکثیر باکتری در ماکروفاژها در طی مرحله اولیه بیماری با اهمیت است. ایمنی اختصاصی سلول T برای فعال شدن ماکروفاژها جهت مرگ داخل سلولی در طی مراحل تاخیری بیماری ضروری می‌باشد. ایمنی با واسطه سلول B برای از بین بردن این پاتوژن داخل سلولی اهمیت کمتری دارد.

فرانسیسلا تولارنسیس زیر گونه *تولارنسیس* (تیپ A) محدود به آمریکای شمالی بوده، درحالیکه، زیر گونه هولارکتیکا (تیپ B) در سراسر نیم کره شمالی اندمیک است. سویه‌های تیپ A به تیپ A غربی (type A-west) که در مناطق خشک کوه‌های راکی تا کوه‌های سیرانوادا غالب است و تیپ A شرقی (type A-west) که عمدتاً در ایالات جنوب غربی آرکانزاس، میسوری، اکلاهوما و سواحل آتلانتیک وجود دارد، تقسیم‌بندی می‌گردند. سویه‌های تیپ B در طول آبراهه‌های اصلی مانند بالای رودخانه میسی سی پی و در مناطق پر باران مانند شمال غربی پاسیفیک بروز می‌کنند. انتشار این سویه‌ها با اهمیت است، زیرا هر بیماری خصوصیات اپیدمیولوژیک متمایزی دارد و دوره بیماری بالینی هر کدام نیز به طور قابل توجهی متفاوت می‌باشد.

انتشار جغرافیایی سویه‌های تیپ A غربی، تیپ A شرقی و تیپ B بوسیله انتشار مخازن و ناقلین طبیعی *فرانسیسلا تولارنسیس* مشخص می‌شوند. بیش از ۲۰۰ گونه از پستانداران، همچنین پرندگان و بندپایان مکنده خون، به طور طبیعی با *فرانسیسلا تولارنسیس* عفونی می‌گردند. عفونت‌های تیپ A عمدتاً در ارتباط با مواجهه با پستانداران جونده کوچک (Lagomorphs) (خرگوش‌ها، خرگوش‌های صحرایی) و گربه‌ها می‌باشند، اما عفونت‌های تیپ B مرتبط با جوندگان و گربه‌ها، ولی نه پستانداران جونده کوچک، است (مورد بالینی ۵-۲۹). اغلب عفونت‌های تیپ A، نسبت به تیپ B، بوسیله بندپایان گزنده (مانند کنه‌های سخت [گونه‌های ایکسودس، *درماسنتور* و *آمبلیوما*]، مگس‌های گوزن) ایجاد می‌گردد. انتشار سویه‌های تیپ A شرقی از ایالت‌های جنوب شرقی به ایالت‌های سواحل آتلانتیک زمانی رخ داد که خرگوش‌های آلوده از ایالت‌های مرکزی به باشگاه‌های شکار سواحل شرقی در سال‌های ۱۹۳۰ و ۱۹۲۰ وارد شدند. عفونت‌های تیپ A شرقی در مقایسه با عفونت‌های تیپ A غربی عمدتاً با بیماری منتشره مرتبط بوده و میزان مرگ و میر بالاتری دارند، دوره بیماری ایجاد شده توسط سویه‌های تیپ B ، متوسط می‌باشد.

شیوع گزارش شده بیماری پایین است. در سال ۲۰۱۷، ۲۳۹ مورد از بیماری در ایالات متحده آمریکا گزارش شد، با این وجود، میزان واقعی عفونت احتمالا بیشتر می‌باشد زیرا تولارمی غالبا تشخیص داده نمی‌شود و تائید بیماری توسط تست‌های آزمایشگاهی مشکل است. بیشتر عفونت‌ها در طی تابستان (زمانیکه برخورد با کنه‌های آلوده حداکثر است) و در زمستان (زمانیکه شکارچیان در تماس با خرگوش‌های آلوده قرار می‌گیرند) روی می‌دهد. بروز بیماری هنگامی به طور چشمگیری بالا می‌رود که به دنبال یک زمستان نسبتا گرم، یک تابستان مرطوب از راه برسد و موجب تکثیر جمعیت کنه‌ها شود. شکارچیان، کارکنان آزمایشگاه، کسانی که با کنه‌ها یا دیگر بندپایان گزنده تماس دارند، بیشترین خطر ابتلا به عفونت را دارند. در نواحی که ارگانیسم اندمیک است، گفته می‌شود اگر یک خرگوش آنقدر آهسته حرکت کرد که شکارچی قادر به شلیک به آن و شکار آن باشد یا بوسیله حیوان دست آموز دیگری گرفته شود، آن خرگوش احتمالاً آلوده است (مورد بالینی ۵-۲۶).

مورد بالینی ۵-۲۶. تولارمی مرتبط با گربه

Capellan و Fong، یک مرد ۶۳ ساله را توصیف کردند که بعد از گزش گربه دچار تولارمی اولسروگلاندولار همراه با پنومونی شده بود. ۵ روز بعد از گزش، در انگشت شست درد و تورم موضعی ایجاد شد. پنی‌سیلین خوراکی تجویز شد، اما شرایط بیمار با ایجاد درد شدید موضعی، تورم و اریتم در مکان زخم و علایم سیستمیک (تب، بیقراری و استفراغ) بدتر گشت. جراحی و برش زخم انجام شد اما هیچ آبسه‌ای وجود نداشت. در کشت زخم، رشد ضعیفی از استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی مشاهده گردید. پنی‌سیلین‌های داخل وریدی تجویز شدند اما وضعیت بیمار با ایجاد لنفادنوپاتی زیر بغل و علایم تنفسی رو به وخامت بود. رادیوگرافی سینه ترشحات پنومونیک را در لوب‌های راست میانی و تحتانی آشکار ساخت. تغییر درمان بیمار با کلیندامایسین و جنتامایسین باعث قطع شدن تب و بهبود شرایط بالینی بیمار شد. بعد از ۳ روز انکوباسیون، کلونی‌های ریزی در کشت زخم اولیه مشاهده شد. در رنگ آمیزی گرم، کوکوباسیل‌های گرم منفی که به طور ضعیفی رنگ گرفته بودند، قابل مشاهده بود. این ارگانیسم به آزمایشگاه رفرانس محلی انتقال یافت و در آنجا به عنوان *فرانسیسلا تولارنسیس* تعیین هویت گشت. با گرفتن تاریخچه کاملی از بیمار مشخص شد که گربه فرد بیمار، در بیرون زندگی می‌کرده و از جوندگان وحشی تغذیه می‌نموده است. این مورد بالینی، تشخیص مشکل تولارمی و عدم پاسخ دهی تولارمی نسبت به پنی‌سیلین‌ها را نشان می‌دهد.

بیماری ایجاد شده بوسیله *فرانسیسلا تولارنسیس* بر پایه علایم بالینی به چندین فرم تقسیم می‌شود: اولسروگلاندولار (Ulceroglandular) (زخم جلدی و تورم غدد لنفاوی)، اکولوگلاندولار (Oculoglandular) (درگیری چشم و تورم غدد لنفاوی گردن)، گلاندولار (Glandular) (عمدتاً تورم غدد لنفاوی با هیچ علامت موضعی دیگر)، تیفوئیدال (Typhoidal) (علایم سیستمیک سپسیس)، پنومونیک (Pneumonic) (علایم ریوی)، و بیماری اوروفارنژیال (Oropharyngeal) و گوارشی (Gastrointestinal) که بعد از خوردن فرانسیسلا تولارنسیس ایجاد می‌شوند. همچنین این اشکال بالینی ممکن است علایم متغیری را نیز نشان دهند (مثلا تولارمی پنومونیک معمولاً دارای علایم سیستمیک سپسیس می‌باشد).

تولارمی اولسروگلاندولار (Ulceroglandular Tularemia) شایع‌ترین تظاهر بالینی است. ابتدا در محل گزش کنه یا تلقیح مستقیم ارگانیسم در پوست (مثلاً به صورت اتفاقی در آزمایشگاه)، یک زخم پوستی همراه با پاپول دردناک ایجاد می‌شود. سپس پاپول، اولسره شده و مرکز آن نکروتیک گشته و حاشیه‌های آن برآمده می‌شود. همچنین لنفادنوپاتی موضعی و باکتریمی بصورت تیپیک وجود دارد (اگرچه ممکن است اثبات باکتریمی مشکل باشد).

تولارمی اوکولوگلاندولار (Oculoglandular Tularemia) (شکل ۵-۲۶) یک شکل خاص از بیماری است که در نتیجه آلودگی مستقیم چشم ایجاد می‌شود. ارگانیسم می‌تواند بوسیله انگشتان آلوده یا از طریق تماس با آب یا آئروسل‌ها، وارد چشم شود. بیماران مبتلا دارای کونژنکتیویت دردناک و لنفادنوپاتی ناحیه‌ای هستند.

تولارمی پنومونیک (Pneumonic Tularemia) (شکل ۶-۲۶) ناشی از استنشاق آئروسل‌های عفونی بوده و میزان عوارض و مرگ و میر آن بالاست مگر اینکه ارگانیسم سریعاً از محیط‌های کشت خون جدا شده و تشخیص داده شود (معمولاً تشخیص باکتری در کشت‌های تنفسی مشکل می‌باشد). همچنین نگرانی‌هایی در خصوص استفاده از *فرانسیسلا تولارنسیس* به عنوان یک سلاح بیولوژیک (Biologic Weapon) وجود دارد. به عنوان مثال، تولید آئروسل عفونی محتمل‌ترین راه پراکندگی آن خواهد بود.

جمع‌آوری و آماده سازی نمونه‌ها برای جداسازی *فرانسیسلا تولارنسیس* هم برای پزشکان و هم برای کارکنان آزمایشگاه بسیار خطرناک است. ارگانیسم به لطف اندازه کوچک خود می‌تواند از طریق پوست سالم و غشاهای مخاطی در حین جمع‌آوری نمونه، نفوذ کرده و یا اینکه می‌تواند در صورت تولید آئروسل‌ها (Aerosols) استنشاق شود (این مساله نگرانی عمده در حین آماده سازی نمونه‌ها در آزمایشگاه است). اگرچه تولارمی نادر است اما عفونت‌های اکتسابی از آزمایشگاه به طور ناباورانه‌ای شایع می‌باشند. در حین جمع‌آوری نمونه (مثلا آسپیراسیون یک زخم یا غده لنفاوی) باید دستکش پوشید، و همه کارهای آزمایشگاهی (هم فرآوری‌های اولیه و هم تست‌های تشخیصی) باید در زیر هود Biohazard انجام شود.



شکل ۵-۲۶. بیمار مبتلا به تولارمی اوکولوگلاندولار (به تورم کنار گوش توجه کنید).



شکل ۶-۲۶. رادیوگرافی سینه بیمار مبتلا به پنومونی تولارمی.

شناسایی *فرانسیسلا تولارنسیس* در آسپیره‌های زخم‌ها و غدد آلوده رنگ آمیزی با گرم تقریبا همیشه ناموفق است، زیرا ارگانیســم بسیار کوچک بوده و به صورت ضعیف رنگ می‌گیرد (شکل ۴-۲۶ را ببینید). تست‌های مبتنی بر تکثیر اسـیدنوکلئیک (NAATS) عمدتاً محدود به آزمایشگاه‌های تحقیقاتی می‌باشــند. *فرانسیسلا تولارنســیس* را نمی‌توان به طور قابــل اعتماد از محیط‌های معمول آزمایشــگاهی جداســازی نمود زیرا این ارگانیســم نیازمند مــواد دارای سولفیدریل [Sulfhydryl- containing Substances] (مانند سیســتئین [Cysteine]) برای رشــد می‌باشد. به هر حال، *فرانسیسلا تولارنســیس* می‌تواند بر روی محیط‌های غنی شده با سیســتئین شــکلات آگار یا عصاره مخمر شارکول بافری شــده (BCYE) آگار (Buffered Charcoal Yeast Extract (BCYE) agar) که در اغلب آزمایشــگاه‌ها مورد اســتفاده قرار می‌گیرند، رشــد کند. با این وجــود، اگر به عفونت ناشی از *فرانسیسلا تولارنسیس* مظنون بودیم باید آزمایشــگاه را مطلع نماییم زیرا این باکتری به کندی رشد می‌کند و اگر کشت برای مدت طولانی انکوبه نشود ممکن اســت از نظر دور بماند. علاوه بر ایــن، به علت اینکه این ارگانیسم بسیار عفونی است، تســت‌های میکروبیولوژیک نیازمند مراقبت‌های ویژه می‌باشند. معمولاً کشت‌های خون برای این ارگانیسم منفی بوده، مگر اینکه کشت‌ها برای یک هفته یا بیشتر انکوبه شوند. کشت‌های نمونه‌های تنفسی در صورتی مثبت خواهند بود که محیط‌های انتخابی مناســب جهت سرکوب رشد باکتری‌های سریع‌الرشد مجرای تنفسی فوقانی استفاده گردند. همچنین فرانسیسلا تولارنسیس در محیــط انتخابی *لژیونلا* (مانند BCYE آگار) قادر به رشــد می‌باشد. کشت آسپیره‌های غدد لنفاوی یا تخلیه سینوس‌ها اگر کشت‌ها برای مدت ۳ روز یا بیشتر انکوبه شوند، معمولا مثبت خواهند بود.

شناســایی اولیه *فرانسیسلا تولارنســیس* بر پایه رشد آهســته کوکوباسیل‌های گرم منفی بســیار کوچک است. همچنین رشــد بر روی شــکلات آگار و عدم رشد بر روی بلاد آگار (بلاد آگار غنی نشــده با سیستئین) مفید می‌باشد. تشخیص این باکتری بوســیله نشان دادن واکنش باکتری با آنتی ســرم اختصاصی (یعنی آگلوتیناســیون ارگانیسم با آنتی‌بادی‌های ایجاد شده بر علیه *فرانسیسلا*) تائید می‌شود.

تولارمی در اغلب بیماران بوســیله مشاهده افزایش ۴ برابر یا بیشــتر تیتر آنتی بادی در طول بیماری یا یک تیتر واحد ۱:۱۶۰یا بیشــتر تشــخیص داده می‌شود. به هر حال آنتی بادی‌هــا (شــامل IgG، IgM و IgA) می‌توانند برای ســال‌های زیادی پایدار بمانند و افتراق بین بیماری جدید و گذشته را با مشکل روبرو می‌سازند.

جنتامایســین (Gentamicin) به عنوان داروی انتخابی (Choice) در نظر گرفته می‌شــود. داکســی ســایکلین و

سیپروفلوکساسین می‌توانند جهت درمان عفونت‌های خفیف مورد استفاده قرار گیرند. سویه‌های *فرانسیسلا تولارنسیس* بتالاکتاماز (β-lactamase) تولید کرده و منجر به غیر فعال شدن پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها می‌شوند. میزان مرگ و میر در صورت درمان سریع کمتر از ۱درصد است اما این میزان در بیماران درمان نشده بویژه افرادی که با سویه‌های تیپ A شرقی آلوده شده‌اند، بسیار بیشتر می‌باشد.

جهت جلوگیری از عفونت، افراد باید از تماس با ناقلین و مخازن عفونت (مانند خرگوش‌ها، کنه‌ها و حشرات گزنده) دوری کنند اما این اغلب مشکل می‌باشد. حداقل، مردم نباید با خرگوش‌های به ظاهر مریض تماس داشته باشند و هنگام پوست کندن و پاره کردن شکم حیوانات باید دستکش بپوشند. به علت اینکه ارگانیسم در مدفوع بندپا (نه در بزاقش) وجود دارد، کنه باید قبل از اینکه عفونت را منتقل کند برای یک مدت طولانی تغذیه کند. بنابراین حذف سریع کنه می‌تواند از عفونت جلوگیری نماید. استفاده از لباس‌های محافظ و مواد دفع‌کننده حشرات خطر مواجهه با باکتری را کاهش می‌دهد. افراد در خطر بالای تماس با باکتری (مثلاً تماس با یک آئروسل عفونی) باید با آنتی‌بیوتیک‌های پیشگیری کننده درمان شوند. علاقه در جهت تولید واکسن زنده ضعیف شده (Live Attenuated Vaccine) به دلیل ترس از تماس با باکتری‌ها به عنوان یک عامل بیوتروریسم، افزایش یافته است. با این وجود، در حال حاضر واکسن موثر در دسترس نیست. واکسن‌های غیر فعال شده موجب تحریک ایمنی سلولی محافظت کننده نمی‌شوند.

لژیونلا

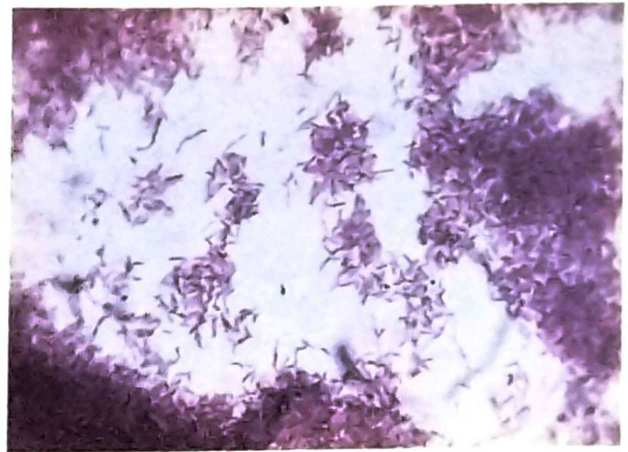
در تابستان سال ۱۹۷۶، طغیان یک پنومونی شدید که باعث ایجاد مرگ تعداد زیادی از اعضای همایش لژیون در فیلادلفیای آمریکا شد، توجه عموم را به خود جلب کرد. پس از ماه‌ها تحقیقات گسترده، یک باسیل گرم منفی از قبل ناشناخته جدا شد. مطالعات بعدی این ارگانیسم را مشاهده کردند و تحت عنوان لژیونلا پنوموفیلا نامگذاری گردید که عامل عفونت‌های متعدد اپیدمیک و اسپورادیک می‌باشد. لژیونلا به علت رنگ آمیزی ضعیف با رنگ آمیزی‌های موجود و نیز عدم رشد در محیط‌های شایع آزمایشگاهی، تا قبل از این زمان شناسایی نشده بود. علیرغم مشکلات اولیه در جداسازی لژیونلا پنوموفیلا، امروزه مشخص شده است که این باکتری بصورت ساپروفیت آبزی (Aquatic Saprophyte) در همه جا وجود دارد.

مهمترین عضو خانواده لژیونلاسیه، لژیونلا است که ۶۱ گونه و ۳ زیرگونه دارد. تقریبا نیمی از این گونه‌ها در بیماری انسان دخیل بوده و گونه‌های دیگر لژیونلا در منابع محیطی وجود دارند. لژیونلا پنوموفیلا عامل ۹۰ درصد از همه عفونت‌ها بوده و سروتیپ‌های ۱ و ۶ (Serotypes 1 and 6) شایع‌ترین عوامل جداسازی شده هستند.

اعضای جنس لژیونلا باسیل‌های گرم منفی، پلئومورف و باریک با اندازه ۰/۳ تا ۰/۹ میکرومتر عرض و ۲ میکرومتر طول هستند. این باکتری‌ها در بافت به طور مشخص بصورت کوکوباسیل‌های کوتاه مشاهده می‌شوند اما روی محیط‌های مصنوعی بصورت بسیار پلئومورف (تا ۲۰ میکرومتر طول) هستند (شکل ۷-۲۶). لژیونلا در نمونه‌های بالینی با معرف‌های معمول رنگ آمیزی نمی‌شود، اما در بافت‌های رنگ‌آمیزی شده رنگ آمیزی دیترل سیلور (Dieterle Silver Stain) قابل مشاهده می‌باشد.

لژیونلاها هوازی اجباری (Obligatively Aerobic) بوده و از لحاظ تغذیه‌ای سخت رشد می‌باشند. آنها جهت جداسازی اولیه نیازمند محیط غنی شده با ال-سیستئین (L-cysteine) هستند و رشد آنها توسط آهن افزایش می‌یابد. رشد این باکتری‌ها در محیط‌های غنی شده و عدم رشد آن‌ها بر روی محیط بلاد آگار معمولی، به عنوان اساس تشخیص اولیه نمونه‌های بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. باکتری‌ها جهت کسب آهن از سلول‌های میزبان خود یا در محیط‌های کشت (آزمایشگاه) دارای روش‌های متعدد و پیشرفته‌ای است و از دست دادن این توانایی با از دست دادن بیماریزایی ارتباط دارد. ارگانیسم‌ها، انرژی را از متابولیسم اسیدهای آمینه، نه کربوهیدرات‌ها، کسب می‌کنند.

بیماری مجرای تنفسی در افراد حساس، از طریق استنشاق آئروسل‌های عفونی گونه‌های *لژیونلا* ایجاد



شکل ۷-۲۶. رنگ آمیزی گرم *لژیونلا پنوموفیلا* رشد یافته بر روی محیط BCYE آگار. به اشکال پلی مورف مشخصه *لژیونلا* دقت کنید.

می‌گردد. لژیونلاها، باکتری‌های داخل سلولی اختیاری (Facultative Intracellular) هستند که در آمیب‌های آزادزی (Free-living Amoebae) و نیز در ماکروفاژهای آلوئلی، مونوسیت‌ها و سلول‌های اپیتلیال آلوئلی میزبان‌های آلوده تکثیر می‌یابند. این توانایی در عفونی کردن و تکثیر در ماکروفاژها برای بیماریزایی حیاتی است. سیکل تکثیری با اتصال کمپلمان به یک پروتئین پورین غشاء خارجی و رسوب جزء C3b کمپلمان بر روی سطح باکتریایی شروع می‌شود. باکتری به رسپتورهای CR3 کمپلمان روی فاگوسیت‌های تک هسته ای متصل شده و سپس از طریق اندوسیتوز به داخل سلول نفوذ می‌نماید. باکتری‌ها در داخل سلول در معرض سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل سمی قرار نمی‌گیرند و در نتیجه کشته نمی‌شوند، زیرا از ادغام فاگولیزوزوم جلوگیری می‌کنند. مشخصه عفونت‌های ناشی از لژیونلا، آزادسازی کموکین‌ها و سایتوکین‌ها از ماکروفاژهای عفونی است که موجب تحریک پاسخ التهابی شدید می‌گردد. ارگانیسم‌ها در واکوئل‌های داخل سلولی خود تکثیر یافته و آنزیم‌های پروتئولیتیک (فسفاتاز (Phosphatase)، لیپاز (Lipase) و نوکلئاز (Nuclease) تولید می‌کنند که سرانجام، وقتی واکوئل پاره می‌گردد، باعث مرگ سلول میزبان می‌شوند. ایمنی نسبت به بیماری عمدتا وابسته به ایمنی سلولی است و ایمنی هومورال نقش کمی را بازی می‌کند. باکتری‌ها کشته نمی‌شوند مگر اینکه سلول‌های T کمکی (سلول‌های TH1) حساس شده ماکروفاژهای آلوده به باکتری را فعال کنند. تولید اینترفرون گاما برای حذف ارگانیسم‌های *لژیونلا* حیاتی است.

لژیونلاها، دارای انتشار جهانی هستند و معمولاً در منابع آب طبیعی مانند دریاچه‌ها و نهرها، همچنین برج‌های خنک کننده تهویه هوا، و کندانسورها و سیستم‌های آب (دوش‌ها، لوله‌های آب داغ) حضور دارند. عفونت‌های انسانی عمدتاً در ارتباط با مواجهه با آئروسل‌های عفونی (مانند برج‌های خنک کننده تهویه هوا، چشمه‌های آبگرم، سرهای دوش، رطوبت سازها) می‌باشد. ارگانیسم‌ها می‌توانند به مدت طولانی در محیط‌های مرطوب و دماهای نسبتا بالا و در حضور ضد عفونی کننده‌هایی مانند کلرین (Chlorine)، زنده بمانند. یک دلیل برای این بقا این است که لژیونلاها می‌توانند آمیب‌های (Amoebae) آبزی را آلوده کرده و در این محیط محافظت شده تکثیر پیدا کنند (شبیه تکثیرشان در ماکروفاژهای انسانی). همچنین باکتری‌ها در بیوفیلم‌های (Biofilms) ایجاد شده در لوله‌های سیستم‌های آبی، زنده می‌مانند.

بروز عفونت‌های ناشی از گونه‌های لژیونلا ناشناخته است زیرا تأیید بیماری با مشکل روبرو می‌باشد. از سال ۲۰۰۰ میزان موارد گزارش شده بیماری بصورت پایدار در حال افزایش است ۷۵۰۰ مورد در سال ۲۰۱۶ گزارش شد. به هر حال، مراکز کنترل و پیشگیری بیماری (CDC) تخمین می‌زند که سالیانه در آمریکا ۱۸۰۰۰ هزار مورد از بیماری لژیونر روی می‌دهد. همچنین مطالعات سرولوژیک نشان داد که میزان قابل توجهی از افراد نسبت به این گروه از ارگانیسم‌ها ایمنی کسب نموده‌اند. بنابراین منطقی است که نتیجه گیری شود، تماس با ارگانیسم و کسب ایمنی بعد از یک عفونت بدون علامت، شایع است.

اگرچه طغیان‌های اسپورادیک بیماری در تمام طول سال اتفاق می‌افتد ولی اکثر اپیدمی‌های عفونت در اواخر تابستان و پاییز روی می‌دهد، زیرا ارگانیسم در طی ماه‌های گرم در منابع آب تکثیر می‌یابد. بیش از ۹۰ درصد عفونت‌های ثبت شده در آمریکا، در افراد ۴۰ ساله یا مسن‌تر ایجاد گشته و احتمالاً بدین دلیل است که در این افراد ایمنی سلولی کاهش یافته و عملکرد ریوی دچار اختلال می‌شود. بخش عمده‌ای از موارد گزارش شده، از

بیمارستان‌ها کسب می‌شوند زیرا اغلب بیماران با خطر بالا در آنجا هستند. انتشـــار شخص به شخص یا وجود مخزن حیوانی برای لژیونلا اثبات نشده است.

اعتقـــاد بر این اســـت که عفونت‌های بـــدون علامت *لژیونلا*، نسبتا شایع هســـتند. عفونت‌های علامت دار به طـور عمده ریه‌هـــا را درگیر کرده و در یکی از دو شـکل مشاهده می‌شوند (کادر ۱-۲۶ را ببینید): (۱) بیماری مشابه آنفلوانزا (تحت عنوان تب پونتیاک (Pontiac Fever) نامیده می‌شود و (۲) فرم شـــدید از پنومونی (یعنی بیماری لژیونر (Legionnaires Disease)).

لژیونلا پنوموفیلا مسـئول ایجاد یک بیماری تب دار و خود محدود شونده در سال ۱۹۶۸ در افرادی که در پونتیاک دپارتمان بهداشت عمومی در میشیگان کار می‌کردند، بود. از مشـــخصات بیماری تب، لـــرز، درد عضلانی، بی حالی و سردرد می‌باشند اما علایم بالینی پنومونی مشاهده نمی‌شود. علایم در طی ۱۲ ســـاعت ایجاد شده و به مدت ۲ تا ۵ روز پایدار هستند و ســـپس به طور خودبخودی و بدون درمان آنتی بیوتیکی و با حداقل عوارض و بدون مرگ و میر بهبود می‌یابند. دیگر طغیان‌های تب پونتیاک با یا بدون پنومونی لژیونلا گزارش شده اســـت. بیماریزایی دقیق این سندروم، ناشناخته اســـت، اگرچه اعتقاد بر این اســـت که پاتولوژی این بیماری بوســـیله یک واکنش ازدیاد حساسیت نسبت به توکسین باکتری (مانند اندوتوکسین) ایجاد می‌گردد.

بیمـــاری لژیونـــر (Legionnaires Disease) (لژیونلوز (Legionellosis)، به طور مشـــخص شدیدتر از تب پونتیاک بوده و در صـــورت عدم درمان، ســـریعاً باعث مرگ و میر چشمگیری شده به‌طوریکه در ۱۵درصد افراد سالم و بیش از ۷۵ درصـــد افراد دچار نقص سیســـتم ایمنی غالباً منجر به مرگ می‌گـــردد. بعد از یک دوره کمـــون ۲ تا ۱۰ روز، به طور ناگهانی علایم سیســـتمیک بیماری حاد (تب، لرز، سرفه خشک و سردرد) ایجاد می‌شوند. بیماری چند ارگانی درگیرکننده مجرای گوارشی، سیستم اعصاب مرکزی، کبد و کلیه شایع است. تظاهرات اولیه به صورت پنومونی با قوام و تراکم چند لوبی بوده و در بررسی‌های هیستوپاتولوژیک، وجود التهاب و میکروآبسه‌ها در بافت ریه مشاهده می‌شود. در بیماران حســـاس در صورت عدم درمان، عملکرد ریوی

مورد بالینی ۶-۲۶. شیوع بیماری لژیونر

Kirrage و همکارانش، طغیانی از بیماری لژیونر (LD) را که در هرفورد انگلســـتان اتفاق افتاد، توصیف کردند. در ۲۴ اکتبر سال ۲۰۰۳، آژانس سلامت عمومی متوجه شد یک مرد مسن در اثر LD مرده است. سه روز بعد، آژانس متوجه شد همچنین یک زن مســـن در اثر LD فوت نموده اســـت. در بیمارستان محلـــی، ۲ بیمار دیگر با نتیجه مثبت در تســـت‌های آنتی ژن ادراری لژیونلا، شناسایی شد. تحقیقات بیش از ۲۸ بیمار را که از نظر اپیدمیولوژیکی با هم ارتباط داشـــتند آشکار ساخت که شروع بیماری از ۸ اکتبر تا ۲۰ نوامبر بوده است. همه بیماران تست‌های آنتی ژن ادراری مثبتی داشتند، ۴ نفر دارای تیترهای بالایی از آنتی بادی بودند و ۲ نفر کشـــت مثبت داشتند. منبع طغیان یک برج خنک کننده بود که بعد از مدت‌ها عدم فعالیت، دوباره راه اندازی شـــده بود. بعـــد از خاموش کردن برج خنک کننده و پاکســـازی مجدد آن، اپیدمی خاتمه یافت. این طغیان نشان می‌دهد که تشـــخیص بیماری، زمانی که افراد آلوده در بیمارستان‌های مختلف بستری هستند، دشوارتر می‌باشد. این تشـــخیص به ویژه هنگامی که منبـــع عفونت در یک هتل یا مکان تفریحی قرار دارد، مشکل می‌باشد.

بصورت پایـــدار تحلیل مـــی‌رود. تظاهر بالینـــی پنومونی ناشـــی از *لژیونلا* منحصـــر به این باکتـــری نبوده و جهت تأیید تشـــخیص نیاز به تســـت‌های آزمایشگاهی می‌باشد.

از زمانیکـــه *لژیونلا* برای اولین بار جداســـازی شـــد، تشخیص آزمایشـــگاهی عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم دســـتخوش تحول قابل توجهی شده اســـت. آزمایش اولیه بر پایه میکروســـکوپی، کشت و ســـرولوژی است. اگرچه جهت تشخیص، کشت (Culture) باکتری به عنوان روش اســـتاندارد طلایی (Gold Standard) باقی مانده است ولی میکروسکوپی و ســـرولوژی، بوسیله آزمایشات ایمنولوژیک جهت شناســـایی آنتی ژن‌های اختصاصی لژیونلا در ادرار و آزمایشات تکثیر اسیدنوکلئیک، جایگزین شده‌اند. لژیونلاها در نمونه‌های بالینی با رنگ آمیزی گرم به صورت ضعیفی رنگ آمیزی شـــده به نـــدرت در نمونه‌هـــای بالینی دیده می‌شوند. سرولوژی غیر حساس و غیر اختصاصی است.

آزمایشـــات ایمونولوژیک برای تشخیص آنتی‌ژن‌های محلـــول لیپوپلی ســـاکارید اختصاصی ســـروگروه ۱ لژیونلا (Legionella serogroup 1-sepcific lipopolysaccharide

antigens) در ادرار بیماران عفونی استفاده می‌شود. حساسیت این آزمایشات برای لژیونلا پنوموفیلا سروگروه ۱ (*Legionella pneumophila* serogroup 1) نسبتاً بالا (تا ۹۰ درصد) می‌باشد به ویژه اگر ادرار تغلیظ شود، اما این آزمایشات نمی‌توانند به طور قابل اعتمادی جهت شناسایی دیگر سروگروه‌ها یا گونه‌های *لژیونلا* بکار روند. این یک مزیت مهم است، زیرا *لژیونلا پنوموفیلا* سروگروه ۱ مسئول ۸۰ درصد تا ۹۰ درصد از عفونت‌های اکتسابی از جامعه است اما عامل ایجاد کمتر از ۵۰ درصد عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان می‌باشد. آنتی‌ژن‌ها در ادرار بیماران درمان شده باقی می‌مانند و تقریبا ۵۰ درصد بیماران تا ۱ ماه و ۲۵ درصد بیماران تا ۲ ماه نتایج مثبت نشان می‌دهند. پایداری آنتی‌ژن‌های لژیونلا بویژه در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی شایع بوده و می‌توانند به مدت ۱ سال باقی بمانند.

آزمایشات تکثیر اسیدنوکلئیک (Nucleic Acid Amplification [NAA]) بسیار اختصاصی هستند و حساسیت این آزمایشات جهت تشخیص گونه‌های *لژیونلا* در ترشحات تنفسی (یعنی مایع لاواژ برونکوآلوئلار یا BAL) با کشت برابر است. حضور مهار کننده‌ها در ترشحات تنفسی ممکن است باعث ایجاد واکنش‌های منفی کاذب گردند بنابراین همچنان همه نمونه‌ها باید کشت داده شوند.

اگرچه در ابتدا رشد لژیونلا در محیط کشت با مشکل مواجه بود، ولی امروزه محیط‌های کشت تجاری موجود، رشد را تسهیل نموده‌اند (حساسیت تست ۸۰ درصد تا بیش از ۹۰ درصد است). همانطور که قبلاً ذکر شد لژیونلا به ال-سیستئین نیاز دارد و رشد بهتر آن در حضور کمک‌های آهن (آهن ذخیره شده در هموگلوبین یا فریک پیروفسفات[Ferric Pyrophosphate]) رخ می‌دهد. رایج‌ترین محیط برای جداسازی لژیونلا، **آگار عصاره مخمر شارکول بافر شده (BCYE) (Buffered Charcoal Yeast Extract (BCYE) agar)** است، اگرچه سایر محیط‌های مکمل نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین می‌توان آنتی‌بیوتیک‌ها را جهت سرکوب رشد باکتری‌های آلوده کننده و سریع‌الرشد به محیط کشت اضافه نمود. لژیونلاها در حضور هوا یا ۳ تا ۵ درصد دی‌اکسیدکربن در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد بعد از ۳ تا ۵ روز رشد می‌کنند. کلونی‌های کوچک (۱ تا ۳ میلی متر) دارای ظاهر زمینه شیشه‌ای (Ground-glass Appearance) می‌باشند.

تشخیص یک ایزوله به عنوان *لژیونلا* بر طبق یافته‌های مرفولوژی تیپیک و نیازهای رشدی خاص آسان است. لژیونلاها باسیل‌های گرم منفی چند شکلی و باریک هستند و به طور ضعیف رنگ‌آمیزی می‌شوند. رشد بر روی محیط BCYE آگار و عدم رشد بر روی محیط‌های فاقد ال- سیستئین (L-cysteine) دلیل احتمالی بر وجود *لژیونلا* است. رنگ آمیزی اختصاصی با آنتی بادی‌های نشان دار با فلوروسئین می‌تواند جهت تأیید شناسایی ارگانیسم‌ها بکار رود. برخلاف تشخیص جنس، طبقه بندی گونه‌ها مشکل بوده و معمولاً به آزمایشگاه‌های مرجع محول می‌شود. اگرچه برای افتراق گونه‌ها، تست‌های بیوشیمیایی مفید است ولی تشخیص قطعی گونه‌ها تنها از طریق توالی‌یابی اهداف اختصاصی گونه‌ها یا تشخیص پروفایل پروتئین‌ها با استفاده از اسپکترومتری جرمی (mass spectrometry) امکان پذیر است.

در شرایط آزمایشگاهی تست‌های تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی جهت لژیونلاها، انجام نمی‌گیرد، زیرا ارگانیسم‌ها بر روی محیط‌های معمول آزمایشگاهی مورد استفاده جهت انجام این تست‌ها به طور ضعیفی رشد می‌کنند. علاوه بر این، برخی آنتی‌بیوتیک‌ها در شرایط آزمایشگاه، بر علیه لژیونلا فعال می‌باشند ولی در هنگام درمان عفونت‌ها، فاقد تاثیر می‌باشند. یکی از دلایل آن، عدم نفوذ آنتی‌بیوتیک‌ها به داخل ماکروفاژها جایی که لژیونلاها تکثیر یافته و زنده می‌مانند، است. آزمایش بالینی انبوه نشان می‌دهد که **ماکرولیدها** (مانند آزیترومایسین، کلاریترومایسین) یا **فلوروکینولون‌ها** (مانند سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین) را می‌توان به منظور درمان عفونت‌های *لژیونلا* بکار برد. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام جهت درمان غیر مؤثرند زیرا اغلب ایزوله‌ها بتالاکتاماز تولید کرده و نیز این آنتی‌بیوتیک‌ها به داخل ماکروفاژها نفوذ نمی‌کنند. درمان اختصاصی برای تب پونتیاک معمولاً غیر ضروری است و زیرا یک بیماری افزایش حساسیت خود محدود شونده است.

پیشگیری از بیماری لژیونوز نیازمند تشخیص منبع

محیطی ارگانیسم و نیز کاهش میزان باکتری است. اثبات شده است که افزایش کلر (Hyperchlorination) مخزن آب و حفظ دمای آب در درجه حرارت بالا، به طور متوسط موفقیت آمیز می‌باشد. به هر حال، حذف لژیونلا از مخزن آب، اغلب مشکل یا غیر ممکن است. از آنجایی که، باکتری پتانسیل پایینی برای ایجاد بیماری دارد، کاهش تعداد ارگانیسم‌ها در مخزن آبی، اغلب یک معیار مناسب برای کنترل بیماری است. بیمارستان‌هایی که دارای بیمارانی با ریسک بالا برای ابتلا به بیماری هستند، باید مخزن آبی خود را به طور منظم از لحاظ حضور لژیونلا و وجود بیماری در جمعیت بیمارستان خود کنترل کنند. اگر هایپرکلریزاسیون آب یا حرارت‌های بالا، بیماری را از بین نبرند (احتمالاً حذف کامل باکتری از مخزن آب غیر ممکن است)، در آن صورت یونیزاسیون نقره – مس (Copper- Silver Ionization) منبع آبی بصورت مداوم ممکن است ضروری باشد.

استرپتوباسیلوس

استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس (Streptobacillus moniliformis) عامل ایجاد کننده تب گاز گرفتگی موش (Rat–bite Fever) است و باسیل گرم منفی، بلند و باریک (۰/۱ تا ۰/۵ میکرومتر عرض و ۱ تا ۵ میکرومتر طول) بوده که رنگ پذیری ضعیفی داشته و در کشت‌های کهنه‌تر، بسیار پلئومورف می‌باشد. گرانول‌ها که به صورت بیرون زدگی‌های پیاز مانند (Bulbous Swellings) شبیه یک رشته تسبیح (String of Beads) می‌باشند و نیز فیلامنت‌های بسیار بلند (Extremely Long Filametous) ممکن است مشاهده شوند (شکل ۸–۲۶).

استرپتوباسیلوس در نازوفارنکس رت‌ها و سایر جوندگان کوچک یافت می‌شود، همچنین بصورت موقتی در حیواناتی که از جوندگان تغذیه می‌کنند (مانند سگ‌ها، گربه‌ها) وجود دارد. عفونت‌های انسانی در اثر گاز گرفتگی‌های جوندگان (تب گاز گرفتگی موش (Rat-bite Fever) (مورد بالینی ۷–۲۶) یا به میزان بسیار کمتر از طریق مصرف غذا یا آب آلوده (تب‌هاورهیل (Haverhill Fever)) (کادر ۱–۲۶ را ببینید) ایجاد می‌شود. اغلب موارد تب گاز گرفتگی موش در



شکل ۸-۲۶. رنگ آمیزی گرم *استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس*. به اشکال پلی مورف و تورم‌های پیاز مانند دقت کنید.

ایالات متحده آمریکا، در کودکانی که رت‌های دست‌آموز تماس دارند، کارکنان آزمایشگاه، و کارگران فروشگاه جوندگان مشاهده می‌شود. بعد از یک دوره کمون ۲ تا ۱۰ روزه، بیماری بصورت ناگهانی شروع شده و بوسیله تب نامنظم، سردرد، لرز، درد عضلانی و درد مهاجم در

مورد بالینی ۷–۲۶. تب گاز گرفتگی موش

Irvine، یک مرد ۶۰ ساله مبتلا به تب گاز گرفتگی موش را توصیف کرد. بیمار در هنگام پذیرش در بیمارستان از تب، گیجی، سردرد، ضایعات پوستولار در هر دو دست شکایت میکرد. تشخیص سپسیس داده شد. نمونه‌های خون، مایع مغزی نخاعی (CSF) و مواد چرکی، ضایعات جهت کشت جمع‌آوری شد. لنفوسیت‌ها غالب‌ترین سلول‌ها در CSF بودند، اما هیچ باکتری در رنگ آمیزی گرم مشاهده نشد که این یافته با مننژیت آسپتیک همخوانی داشت. رنگ آمیزی گرم ماده چرکی، باسیل‌های گرم منفی پلی مورف را آشکار ساخت. بعد از ۳ روز انکوباسیون، باکتری‌ها در کشت‌های خون و زخم رشد یافتند. رشد باکتری در آبگوشت‌های کشت خون به صورت توده‌هایی از ارگانیسم شبیه خرده‌های نان (bread crumbs) به نظر می‌رسید. سپس ارگارنیسم به عنوان *استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس* شناسایی گردید. بیمار با پنی‌سیلین درمان شد و در طی ۲۴ ساعت، تب او بهبود یافت و علایم حسی او آشکار شد. سابقه بیشتر بیمار مشخص نمود که وی یک بچه مار داشته که این مار با موش‌های نگهداری شده تغذیه می‌شد. اگرچه وی گزش اخیری از موش را به یاد نمی‌آورد، اما تماس بریدگی‌های باز دستش با جوندگان، جهت ایجاد عفونت کافی می‌باشد.

مفاصل متعدد (پلی آرترالژی)، مشخص می‌شود. یک راش ماکولوپاپولار یا راش پتشیال بعد از گذشت چند روز ایجاد شده و به دست‌ها و پا گسترش می‌یابد. این راش هموراژیک در بیماری که سابقه‌ای از گزیدگی توسط رت و پلی آرترالژی مهاجر دارد از نظر تشخیصی با اهمیت می‌باشد. در غیاب آنتی بیوتیک‌های موثر، میزان مرگ و میر ناشی از تب گاز گرفتگی موش ۱۰ درصد است. علیرغم درمان موثر، برخی بیماران، پلی آرترالژی مهاجم، خستگی و یک راش که به آهستگی بهبود می‌یابد، دارند.

تائید آزمایشگاهی عفونت‌های *استرپتوباسیلوس* مشکل است. نمونه‌های خون و مایع مفصلی باید جمع‌آوری شوند، همچنین آزمایشگاه‌ها باید از لحاظ وجود احتمالی استرپتوباسیلوس مطلع گردند، زیرا این ارگانیسم جهت رشد نیازمند محیط‌های غنی شده حاوی ۱۵درصد خون و ۲۰ درصد سرم اسب یا گاو، یا ۵ درصد مایع آسیت (Ascitic Fluid) می‌باشد. *استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس* به آهستگی رشد نموده و جهت جداسازی آن حداقل به ۳ روز زمان نیاز است. هنگام رشد در براث، کلونی‌هایی با ظاهری شبیه Puffballs (نوعی قارچ با سر گرد و قهوه‌ای) ایجاد می‌کند. هنگام رشد در محیط آگار، کلونی‌های به صورت کوچک و گرد مشاهده می‌شوند. کلونی‌های واریانت‌های دارای دیواره سلولی ناقص روی محیط‌های آگار شبیه به تخم‌مرغ نیمرو (Fried Eggs) (مرکز برآمده با حاشیه‌های منتشر) هستند (شکل ۹–۲۶). شناسایی این ارگانیسم به وسیله تست‌های بیوشیمیایی مشکل است زیرا آنها از لحاظ بیوشیمیایی تقریبا غیر فعال می‌باشند. قابل اعتمادترین روش جهت شناسایی ایزوله‌ها، تعیین توالی ژن 16S rRNA می‌باشد. استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها شامل پنی‌سیلین (علیه واریانت‌های دارای دیواره سلولی ناقص فعالیت ندارد) و تتراسایکلین حساس است.

از آنجایی که این فصل گروهی از باکتری‌های گرم منفی غیر مرتبط را مورد بررسی قرار می‌دهد یک سری از مطالعات موردی به منظور کمک به دانشجو جهت مرور محتوای فصل ارائه شده است.

مطالعه موردی ۱ و سؤال‌ها

یک دختر ۱۲ ساله از قبل سالم، غده لنفاوی زیر بغلی او به آهستگی دچار تورم و بزرگی شد. یک هفته قبل از شروع بیماری، او در حین بازی با یک بچه گربه دچار خراشیدگی شده بود. پزشک معالج او به وجود بیماری خراش گربه مشکوک شد.

۱. حساس‌ترین تست تشخیصی جهت تأیید این تشخیص چیست؟

۲. کدام عفونت‌ها توسط بارتونلا کوئین تانا و بارتونلا هنسله ایجاد می‌شوند؟ تفاوت اپیدمیولوژی این عفونت‌ها چگونه است؟

مطالعه موردی ۲ و سؤال‌ها

یک دختر ۵ ساله به دلیل داشتن سرفه شدید و پایدار به کلینیک بهداشت محلی منتقل شد. در طی ۱۰ روز گذشته او سرماخوردگی پایداری داشت که به تدریج بدتر شده بود. روز قبل سرفه‌هایش بیشتر شده و این سرفه‌ها به قدری شدید بودند که به کرات به دنبال آن استفراغ رخ می‌داد. کودک در اثر سرفه‌های متوالی، ضعیف و خسته به نظر می‌رسید. شمارش سلول‌های خونی یک لکوسیتوز مشخص همراه با افزایش لنفوسیت‌ها را نشان میداد. پزشک معالج به بیماری سیاه سرفه در کودک مشکوک شد.

۳. کدام تست‌های آزمایشگاهی را می‌توان جهت تأیید تشخیص بالینی پزشک انجام داد؟ کدام نمونه‌ها باید جمع‌آوری شوند و این نمونه‌ها چگونه باید به آزمایشگاه انتقال یابند؟

۴. پیشرفت طبیعی و پیش آگهی این بیماری چگونه است؟ چگونه می‌توان از این بیماری پیشگیری نمود؟

مطالعه موردی ۳ و سؤال‌ها

یک مرد ۲۷ ساله در مزرعه‌اش به دنبال خرگوش‌های جوان خود می‌دوید. زمانی او از دویدن ایستاد، متوجه شد دو خرگوش وی در یک بخش از چمن مزرعه مرده‌اند. او همه خرگوش‌ها را کشت و آن‌ها را دفن کرد. بعد از سه روز، او دچار تب، دردهای عضلانی و سرفه‌های خشک و غیر پروداکتیو گشت. در طی ۱۲ ساعت بعد، بیماری وی شدت گرفت و توسط همسرش به بیمارستان محل انتقال یافت. نتایج اشعه x از سینه، وجود اینفیلتراسیون را در هر دو بخش ریه نشان داد. ترشحات تنفسی جمع‌آوری شد و کشت خون صورت گرفت و درمان با آنتی بیوتیک‌ها آغاز گردید. بعد از سه روز انکوباسیون، کشت خون با ایجاد باسیل‌های گرم منفی و کوچک مثبت گشت و ارگانیسم‌های مشابهی از نمونه تنفسی کشت شده بر روی محیط BCYE آگار، رشد کردند.

۵. چه تست‌هایی باید جهت تأیید تشخیص احتمالی فرانسیسلا تولارنسیس انجام شود؟

۶. این عفونت احتمالاً از طریق استنشاق آئروسل‌های حاصل از خون آلوده کسب شده است. شایع‌ترین منابع عفونت‌های فرانسیسلا تولارنسیس چیست؟ شایع‌ترین نحوه مواجهه با عفونت چیست؟

مطالعه موردی ۴ و سؤال‌ها

یک مرد ۷۳ ساله به علت مشکلات تنفسی، درد سینه، لرز و تب چند روزه در بیمارستان بستری شد. وی تا ۱ هفته قبل از پذیرش در بیمارستان خوب بود، اما سپس او متوجه شروع یک سردرد پایدار و سرفه خشک شد. این بیمار به مدت بیش از ۵۰ سال هر روز دو پاکت سیگار می‌کشید و روزانه ۶ بطری آبجو می‌نوشید. او همچنین سابقه‌ای از برونشیت نیز داشت. آزمایشات جسمانی نشان داد که او دارای دیسترس شدید تنفسی به همراه دمای ۳۹ درجه سانتیگراد، ضربان نبض ۱۲۰ ضربه در هر دقیقه، میزان تنفسی ۳۶ تنفس در هر دقیقه و فشار خون ۱۴۵/۹۵ میلی متر جیوه می‌باشد. رادیوگرافی سینه یک انفیلتراسیون را در لوب‌های میانی و تحتانی ریه راست نشان داد. شمارش گلبول‌های سفید خونی، ۱۴۰۰۰ سلول در هر میلی متر مکعب (۸۰ درصد نوتروفیل‌های چند هسته‌ای) را مشخص نمود. در رنگ آمیزی گرم نمونه خلط، نوتروفیل‌ها را نشان می‌دهد و باکتری مشاهده نشد. کشت‌های معمول باکتریایی برای نمونه خلط و خون، از نظر وجود ارگانیسم منفی بود. عفونت ناشی از لژیونلا پنوموفیلا مورد ظن بود.

۷. جهت تأیید تشخیص باکتری کدام تست‌های آزمایشگاهی استفاده می‌شوند؟ چرا کشت روتین و نمونه‌های رنگ آمیزی شده با گرم برای لژیونلا منفی شد؟

پاسخ‌ها

۱. اغلب موارد بیماری خراش گربه توسط بارتونلا هنسله ایجاد می‌گردند. به طور کلی، ارگانیسم‌های بسیار کمی در بافت‌های درگیر وجود دارند، بنابراین میکروسکوپی و کشت معمولاً مفید نیستند. این برخلاف عفونت‌های بارتونلا هنسله در بیماران آلوده به HIV است که کشت در تأیید آنژیوماتوز باسیلی و سپتی سمی مرتبط با بارتونلا دارای ارزش است. تشخیص قطعی بیماری خراش گربه به وسیله شواهد سرولوژیک از عفونت اخیر، انجام می‌شود. واکنش‌های متقاطع با کوکسیلا و کلامیدیا می‌تواند رخ دهد.

۲. بارتونلا کوئین تانا ایجاد تب خندق (تب ۵ روزه (5-day Fever))، و اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد ((SBE) Subacute Bacterial Endocarditis) می‌نماید. بارتونلا هنسله بیماری خراش گربه، آنژیوماتوز باسیلی، هپاتیک پلیوزیس، اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد و باکتریمی مزمن در بیماران دارای نقص ایمنی ایجاد می‌کند. بیماری خراش گربه (همانطور که از نامش برمی‌آید) با تماس با گربه (خراش‌ها، گزش‌ها، تماس با کک‌های گربه) مرتبط است. بارتونلا در اوروفارنکس گربه‌ها وجود دارد و در هنگام تمیز کردن و تیمار کردن به پنجه‌های خود منتقل می‌نمایند. مخزن حیوانی برای بارتونلا کوئین تانا ایجاد کننده تب خندق وجود ندارد. ترجیحاً، عفونت‌های از فردی به فرد دیگر از طریق شپش بدن انسان منتقل می‌گردند.

۳. روش میکروسکوپی، کشت، تکثیر اسیدنوکلئیک (PCR) و سرولوژی جهت تائید تشخیص بالینی سیاه سرفه استفاده می‌شوند. حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست، PCR است و این روش تست تشخیصی انتخابی می‌باشد. روش میکروسکوپی ارزش محدودی دارد. رنگ‌آمیزی گرم مفید نیست و نباید استفاده شود زیرا باکتریها (کوکوباسیل‌های گرم منفی) به سختی در نمونه‌های بالینی تشخیص داده می‌شوند. تست آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم مفید است اما حساسیت آن تقریباً ۵۰ درصد بوده و واکنش متقاطع با سایر ارگانیسم‌ها گزارش شده است. روش کشت به علت کیفیت نمونه جمع‌آوری شده (نیاز به آسپیره نازوفارنکس) و محیط (باید محیط شارکول رگان‌لووه استفاده شود) محدود می‌باشد. کمتر از نیمی از بیماران مبتلا به سیاه‌سرفه، بیماری آنها توسط یک کشت مثبت تائید می‌شود. سرولوژی همچنین ارزش محدودی دارد زیرا باید افزایش آنتی‌بادی اثبات شود که می‌تواند هفته‌ها تا ماه‌ها طول بکشد.

پاسخ‌ها (ادامه)

۴. **بعد از یک دوره کمون ۷ تا ۱۰ روزه، بیماری سه مرحله را طی می‌کند. مرحله زکامی شبیه سرماخوردگی است. پس از یک یا دو هفته، مرحله پاروکسیسمال شروع می‌شود و بوسیله حملات کلاسیک سیاه‌سرفه (مجموعه‌ای از سرفه‌های تکراری به دنبال صدای بلند تنفسی) مشخص می‌گردد. بعد از ۲ تا ۴ هفته، مرحله نقاهت شروع می‌شود که حملات کاهش می‌یابند، اما عوارض ثانویه می‌توانند ایجاد شوند. بیماری از طریق واکسیناسیون افراد حساس جلوگیری می‌شود. تداوم ایمنی زیر سوال رفته است و واکسیناسیون بوستر بزرگسالان تحت بررسی می‌باشد. این شرایط با میزان بالای عوارض واکسن در افراد مسن‌تر، پیچیده می‌شود.**

۵. **تشخیص کلینیکی را می‌توان از طریق میکروسکوپی، کشت، آزمایش‌های بر پایه PCR و یا سرولوژی انجام داد. روش میکروسکوپی محدود است زیرا باکتری کوچک است و اغلب در نمونه‌های بالینی از نظر دور می‌ماند. آزمون فلورسنت مستقیم در دسترس است ولی در آزمایشگاه‌های بالینی به ندرت استفاده می‌شود. کشت یک روش غیرحساس در نظر گرفته می‌شود ولی طبق تجربیات مولف این کتاب روش کشت نیز در صورتیکه از محیط های مناسب استفاده شود (BCYE آگار و شکلات آگار) و شرایط انکوباسیون نیز مناسب باشد، روش حساسی است. روش‌های بر پایه PCR یک روش حساس و اختصاصی است ولی خیلی در دسترس نیست. اغلب تشخیص‌ها از طریق سرولوژی صورت می‌گیرد. واکنش متقاطع (مثلاً با بروسلا) رخ می‌دهد ولی این مسئله از نظر تشخیصی مشکل محسوب نمی‌شود.**

۶. **شایع‌ترین منشا تولارمی در ایالات متحده، سروکار داشتن با حیوانات عفونی (مانند خرگوش‌ها) یا کنه‌های عفونی است. کنه‌ها برای انتقال عفونت باید به صورت طولانی تغذیه کنند. انتقال بیماری از حیوانات می‌تواند ناشی از خوردن و یا قرار گرفتن در معرض آئروسل‌های عفونی در حین پوست کندن حیوانات رخ دهد.**

۷. انواعی از تست‌های تشخیص آزمایشگاهی که برای لژیونلا به کار می‌روند شامل میکروسکوپی، کشت، تست‌های آنتی‌ژنی، NAATs و سرولوژی می‌باشند. رنگ‌آمیزی گرم (همانطوری که در این مورد بالینی استفاده شده بود) معمولاً منفی هستند زیرا این باسیل‌های گرم منفی برای دیده شدن در نمونه‌های بالینی خیلی باریک هستند. تست DFA که قبلاً استفاده می‌شد در تعداد زیادی از آزمایشگاه‌ها ممنوع شد زیرا تست غیرحساس است و می‌تواند با ارگانیسم‌هایی غیر از لژیونلا واکنش متقاطع دهد. کشت روی محیط‌های مناسب (مانند BCYE آگار با یا بدون آنتی‌بوتیک‌ها برای انتخابی ساختن محیط) با انکوباسیون طولانی مدت یک روش حساس و اختصاصی است در صورتیکه کشت‌ها حداقل به مدت یک هفته انکوبه شوند اکثر بیماران کشت مثبت خواهند شد از آنجائیکه این باکتری‌ها برای جداسازی اولیه به ال-سیستئین و نمک‌های آهن نیز دارند به همین خاطر روی بلاد آگار و شکلات آگار رشد نمی‌کنند. تست حساس و اختصاصی آنتی‌ژن ادراری لژیونلا پنوموفیلا سروگروه ۱ توسعه یافته است. این سروگروه شایع‌ترین سروگروه در ارتباط با بیماری است. این تست با بعضی از سروگروه‌های دیگر واکنش می‌دهد ولی نباید در غیاب سایر تست‌های تشخیصی استفاده شود (مانند کشت و NAA). روش NAA یک روش حساس و اختصاصی است و برای تشخیص تست انتخابی محسوب می‌شود. با این وجود تعداد زیادی از آزمایشگاه‌ها از این تست استفاده نمی‌کنند. از تست سرولوژی می‌توان برای بررسی عفونت قبلی یا عفونت اخیر با لژیونلا استفاده کرد ولی در صورتی مستند است که تیتر آنتی‌بادی به طور چشم‌گیری بالا رفته باشد. نشان دادن تغییرات در سرم می‌تواند ۶ ماه زمان ببرد. واکنش‌های متقاطع نیز ممکن است رخ دهد، بنابراین سرولوژی دارای ارزش محدودی در تأیید عفونت ناشی از لژیونلا است.

فصل

۲۷ کلستریدیوم

جنس کلستریدیوم از مجموعه‌ای ناهمگون بزرگ از باسیل‌های بی‌هوازی تولیدکننده اسپور تشکیل شده است. پاتوژن‌هایی از قبیل کلستریدیوم تتانی و کلستریدیوم بوتولینوم که به ترتیب عوامل مسئول تتانی و بوتولیسم می‌باشند به خوبی شناخته شده‌اند و دارای اهمیت تاریخی هستند، و بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل در سال‌های اخیر به عنوان یک عارضه عفونی در نتیجه مصرف آنتی‌بیوتیک هم در بیمارستان و هم در اجتماع ظاهر شده است. سایر گونه‌های کلستریدیومی نیز پاتوژن‌های به خوبی شناخته‌شده‌ای هستند.

۱. کلستریدیوم پرفرنجنس یک عامل مهم ایجاد کننده میونکروز می‌باشد. چه فاکتورهای بیماریزایی مسئول این بیماری هستند؟
۲. مسمومیت غذایی ناشی از کلستریدیوم پرفرنجنس و کلستریدیوم بوتولینوم به وسیله مصرف توکسین‌ها (اینتوکسی کیشن) ایجاد می‌شود. تظاهرات بالینی این دو بیماری را با هم مقایسه نمایید؟
۳. چه بیماری توسط کلستریدیوم سپتیکوم ایجاد می‌شود، و کدام جمعیت بیمار حساس‌تر می‌باشد؟

پاسخ‌ها

۱. *کلستریدیوم پرفرنجنس* تعداد زیادی از توکسین‌ها و آنزیم‌های هیدرولیتیک را تولید می‌نماید. مهمترین توکسین، آلفا توکسین است که یک لستیناز بوده و اریتروسیت‌ها، پلاکت‌ها، لوکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال را لیز می‌نماید.
۲. *کلستریدیوم پرفرنجنس* انتروتوکسین مقاوم به حرارت تولید می‌کند که به گیرنده‌های روی غشاء حاشیه مسواکی اپی‌تلیوم روده کوچک متصل می‌گردد. این عمل منجر به تغییر نفوذپذیری غشاء و از دست رفتن مایع می‌گردد. بیماری به وسیله یک دوره انکوباسیون کوتاه، دردهای شکمی و اسهال آبکی و دوره نسبتاً کوتاه (۱ تا ۲ روز) شناخته می‌شود. در مقابل، مسمومیت غذایی ناشی از *کلستریدیوم بوتولینوم* به عنوان یک بیماری نورولوژیک شناخته می‌شود. توکسین *کلستریدیوم بوتولینوم* به رسپتورهای اختصاصی روی سطح و نورون‌های حرکتی متصل می‌گردد و اندوسیتوز ملکول توکسین را تحریک می‌نماید. سپس توکسین پروتئین‌هایی را که ترشح استیل کولین را تنظیم می‌نمایند، غیرفعال می‌سازد و سبب مهار انتقال نورونی در سیناپس‌های کولینرژیک محیطی و در نتیجه فلج شل، می‌گردد.
۳. *کلستریدیوم سپتیکوم* سبب میونکروز غیرترومایی در بیماران مبتلا به سرطان مخفی کولون، لوکمیا یا دیابتی‌ها می‌گردد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

کلستریدیوم دیفیسیل

کلمات کلیدی

تولیدکننده اسپور، ناقلیت مدفوعی، اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک، توکسین‌های A و B، کولیت غشاء کاذب.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل بی‌هوازی بزرگ که به وسیله تولید اسپور فراوان، رشد سریع و تولید اسیدهای چرب ضروری شناخته می‌شود.
- اغلب سویه‌ها تولید دو توکسین می‌کنند: انتروتوکسین که نوتروفیل‌ها را جذب نموده و سبب تحریک آزاد نمودن سایتوکین‌های آنها می‌شود، و سایتوتوکسین که سبب افزایش نفوذپذیری دیواره روده و به دنبال آن اسهال می‌شود.
- تولید اسپور به ارگانیسم اجازه می‌دهد که در محیط بیمارستان دوام آورده و به اثرات ضدعفونی مقاوم باشد.
- مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها از قبیل کلیندامایسین، سفالوسپورین‌ها و فلوروکینولون‌ها به *کلستریدیوم دیفیسیل* اجازه می‌دهد که نسبت به دیگر باکتری‌های فلور نرمال روده در بیمارانی که در معرض این آنتی‌بیوتیک‌ها بوده‌اند، بیشتر رشد کند و ایجاد بیماری کند.

اپیدمیولوژی

- روده‌های تعداد کمی از افراد سالم (کمتر از ۵ درصد) را کلونیزه می‌کند.
- مواجهه با آنتی‌بیوتیک‌ها مرتبط با رشد بیش از حد *کلستریدیوم دیفیسیل* و به دنبال آن ایجاد بیماری می‌باشد (عفونت درون‌زا).

بیماری‌ها

- اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک، اسهال حاد معمولاً ۵ تا ۱۰ روز پس از شروع درمان آنتی‌بیوتیکی به وجود می‌آید، اسهال ممکن است کوتاه و خود محدود شونده یا طولانی‌مدت‌تر باشد.
- کولیت پسودوممبرانوس، شدیدترین فرم از بیماری *کلستریدیوم دیفیسیل* است که با اسهال بیش از حد، کرامپ‌های شکمی و تب، پلاک‌های سفیدرنگ (غشاء‌های کاذب) بر روی بافت سالم کولون همراه بوده و می‌تواند به سمت مرگ پیش‌روی کند.

تشخیص

- بیماری *کلستریدیوم دیفیسیل* به وسیله شناسایی سایتوتوکسین یا انتروتوکسین یا ژن‌های توکسین در مدفوع بیماران تأیید می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- آنتی‌بیوتیک دخیل در بیماری باید قطع شود.
- درمان با مترونیدازول یا ونکومایسین باید در بیماری شدید انجام شود. پیوندهای مدفوع باکتری‌های کولون افراد سالم می‌توانند برای درمان بیماری عود کننده استفاده شود.
- عود شایع است زیرا آنتی‌بیوتیک‌ها نمی‌توانند اسپورها را از بین ببرند، دوره دوم درمانی با همان آنتی‌بیوتیک معمولاً موفقیت‌آمیز می‌باشد، اگرچه دوره‌های متعدد ممکن است ضروری باشد.
- اتاق بیمارستان باید با دقت پس از مرخص شدن بیمار عفونی‌شده، تمیز شود.

کلستریدیوم پرفرنجنس

کلمات کلیدی

تولیدکننده اسپور، میونکروز، سپسیس، مسمومیت غذایی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم مثبت بزرگ که اسپورها به ندرت دیده می‌شوند.
- کلونی با مورفولوژی مشخص و رشد سریع دارد.
- تولید بسیاری از توکسین‌ها و آنزیم‌ها می‌کند که سلول‌های خون را لیز نموده و بافت‌ها را تخریب می‌کنند، منجرشونده به بیماری‌هایی از قبیل سپسیس ناتوان‌کننده، همولیز شدید و میونکروز می‌باشد.
- تولید انتروتوکسین حساس به حرارت می‌کند که به گیرنده‌ها روی اپی‌تلیوم روده کوچک متصل شده و منجر به از دست دادن مایعات و یون‌ها (اسهال آبکی) می‌شود.

اپیدمیولوژی

- در همه جا حضور دارد. در خاک، آب و مجرای روده‌ای انسان‌ها و حیوانات وجود دارد.

سویه‌های تیپ A مسئول اغلب عفونت‌های انسانی می‌باشند.

بیماری‌ها

- مسمومیت غذایی مرتبط با فرآورده‌های گوشتی آلوده (گوشت گاو، ماکیان، آب گوشت) که در دماهای بین ۵ و ۶۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شوند، در این دماها ارگانیسم‌ها اجازه رشد پیدا کرده و به تعداد زیاد رشد می‌کنند.
- عفونت‌های بافت نرم به طور تیپیک مرتبط با آلودگی باکتریایی زخم‌ها یا ضربه موضعی می‌باشند.

تشخیص

- به طور قابل اعتمادی در نمونه‌های بافت که رنگ‌آمیزی گرم شده‌اند (باسیل‌های گرم مثبت بزرگ) دیده می‌شوند.

- به سرعت در کشت رشد می‌کند و دارای شکل کلونی و الگوی همولیتیک خاص می‌باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان سریع برای عفونت‌های شدید ضروری است.
- عفونت‌های شدید نیاز به جراحی جهت برداشتن بافت‌های آلوده و درمان با دوز بالایی از پنی‌سیلین دارند.
- برای مسمومیت غذایی از درمان علامت‌دار استفاده می‌شود.
- مراقبت صحیح از زخم و استفاده عاقلانه از آنتی‌بیوتیک‌های پیشگیری‌کننده از اغلب عفونت‌ها جلوگیری خواهد کرد.

کلستریدیوم تتانی

کلمات کلیدی

تشکیل‌دهنده اسپور، محیطی، نورتوکسین، زخم‌های آلوده، کزاز، واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- ارگانیسم بسیار به اکسیژن حساس است که شناسایی با استفاده از کشت را مشکل می‌سازد.
- فاکتور بیماریزایی اصلی تتانواسپاسمین است که در واقع یک نوروتوکسین حساس به حرارت می‌باشد که آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی (یعنی گاماآمینوبوتیریک اسید، گلیسین) برای سیناپس‌های مهاری را بلوکه می‌کند.

اپیدمیولوژی

- در همه جا حضور دارد، اسپورها در اغلب خاک‌ها یافت می‌شوند و می‌توانند مجرای معدی - روده‌ای انسان‌ها و حیوانات را کلونیزه نمایند.
- تماس با اسپورها شایع است اما بیماری غیر شایع است به استثناء کشورهای در حال توسعه جایی که دسترسی اندکی به واکسن و مراقبت پزشکی وجود دارد.
- افرادی که دارای ایمنی ناکافی تحریک‌شده توسط واکسن هستند در بیشترین خطر می‌باشند.
- بیماری ایمنی را تحریک نمی‌کند.

بیماری‌ها

- بیماری از طریق اسپاسم‌های عضلانی و درگیری سیستم عصبی خودکار مشخص می‌شود.

تشخیص

- تشخیص بر پایه نمود بالینی می‌باشد و بر اساس تست‌های آزمایشگاهی نیست.
- روش میکروسکوپی و کشت غیر حساس هستند و نه توکسین تتانوس و نه آنتی‌بادی‌ها به طور تیپیک شناسایی نمی‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان نیاز به برداشتن بافت آلوده، درمان آنتی‌بیوتیکی (پنی‌سیلین، مترونیدازول)، ایمن‌سازی غیر فعال با گلوبولین آنتی‌توکسین و واکسیناسیون با توکسوئید تتانوس دارد.
- پیشگیری از طریق استفاده از واکسیناسیون متشکل از سه دوز توکسوئید تتانوس و پس از هر ۱۰ سال دوزهای یادآور، انجام می‌شود.

کلستریدیوم بوتولینوم

کلمات کلیدی

تشکیل‌دهنده اسپور، محیطی، نورتوکسین، غذاهای آلوده، بوتولیسم منتقل شونده از طریق غذا و بوتولیسم نوزادی، عدم وجود واکسن.

بیولوژی و بیماریزایی

- هفت توکسین بوتولینوم مجزا (A تا G) تولید می‌شوند، بیماری انسانی اغلب توسط تیپ‌های A و B ایجاد می‌شود، تیپ‌های E و F نیز مرتبط با بیماری انسان می‌باشند.
- توکسین بوتولینوم از آزاد شدن انتقال‌دهنده عصبی استیل کولین جلوگیری می‌کند از اینرو مهار انتقال عصبی در سیناپس‌های کولینرژیک محیطی منجر به فلج شل می‌گردد.

اپیدمیولوژی

- اسپورهای کلستریدیو بوتولینوم در خاک سراسر جهان یافت می‌شوند.
- موارد نسبتاً کمی از بوتولینوم در ایالات متحده دیده می‌شود اما در کشورهای در حال توسعه شایع‌تر است.
- بوتولیسم نوزادی شایع‌تر از سایر اشکال در ایالات متحده آمریکا است، مرتبط با خوردن خاک آلوده یا غذاهای آلود (بویژه عسل) می‌باشد.

بیماری‌ها

- بوتولیسم منتقل شونده از طریق غذا به وسیله تاری دید، دهان خشک، یبوست و درد شکمی مشخص می‌شود. با پیشرفت بیماری ضعف عضلات محیطی و فلج شل رخ می‌دهد.
- بوتولیسم نوزادی با علائم غیر اختصاصی شروع می‌شود اما به سمت فلج شل پیشروی می‌کند.
- اشکال دیگر بوتولیسم شامل بوتولیسم زخم و بوتولیسم تنفسی می‌باشند.

تشخیص

- تشخیص بوتولیسم منتقل شونده از طریق غذا اگر فعالیت توکسین در غذای مشکوک به آلودگی یا در سرم، مدفوع یا مایع معدی بیماران مشخص شود مورد تأیید قرار می‌گیرد.
- بوتولیسم نوزادی اگر توکسین در مدفوع یا سرم نوزاد شناسایی شود یا ارگانیسم از مدفوع کشت داده شده جدا شود مورد تأیید قرار می‌گیرد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

- بوتولیسم زخم اگر توکسین در سرم یا زخم بیمار شناسایی شود یا ارگانیسم از کشت زخم جدا شود مورد تأیید قرار می‌گیرد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان شامل تجویز مترونیدازول یا پنی‌سیلین، آنتی‌توکسین سه ظرفیتی بوتولینوم و حمایت ونتیلاتوری می‌باشد.
- از طریق نگهداری غذا در pH اسیدی، به وسیله محتویات قند بالا (مانند نگهدارنده‌های غذا) یا از طریق نگهداری غذاها در ۴ درجه سانتی‌گراد یا پایین‌تر (سردتر) از جوانه زدن اسپور در غذاها جلوگیری می‌شود.
- توکسین حساس به حرارت است و بنابراین از طریق گرم کردن غذا برای مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۶۰ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد می‌تواند تخریب شود.

از لحاظ تاریخی، مجموعه‌ای از باسیل‌های گرم مثبت، بی‌هوازی که توانایی تولید اندوسپورها را دارند در جنس *کلستریدیوم* قرار داده شده‌اند. با این حال، اعضاء مهم از نظر بالینی این جنس می‌توانند به اشتباه طبقه‌بندی شوند. در برخی گونه‌ها اسپورها به ندرت مشاهده می‌شوند (*کلستریدیوم پرفرنجنس*، *کلستریدیوم راموزوم*)، برخی گونه‌ها آئروتولرانت می‌باشند و می‌توانند بر روی محیط‌های آگار در معرض هوا رشد نمایند (*کلستریدیوم تریتیوم*، *کلستریدیوم هیستولیتیکوم*)، و بعضی کلستریدیوم‌ها به صورت پایدار گرم منفی به نظر می‌رسند (*کلستریدیوم راموزوم*، *کلستریدیوم کلستریدیفورم*). جای تعجب نیست که استفاده از تکنیک‌های توالی یابی ژنی، منجر به سازماندهی مجدد این مجموعه ارگانیسم‌های ناهمگون در تعدادی از این گروه‌ها بشوند، که به نحو شایسته‌ای بسیاری از جنس‌های جدید را ارائه نمایند، با این وجود، بیشتر گونه‌های مهم از نظر بالینی کلستریدیوم در گروه I هومولوژی (Homology Group I) قرار گرفته‌اند و در جنس کلستریدیوم باقی مانده‌اند. تمرکز این فصل بر روی این باکتری‌ها است (جدول ۱-۲۷).

کلستریدیوم‌ها در همه جا، در خاک، آب و فاضلاب و همچنین به عنوان بخشی از فلور نرمال میکروبی، در مجراهای گوارشی (GI) حیوانات و انسان‌ها یافت می‌شوند. اغلب کلستریدیوم‌ها ساپروفیت‌های بی ضرری هستند ولی برخی از آن‌ها پاتوژن‌های انسانی به خوبی شناخته شده با تاریخچه مستند واضحی از ایجاد بیماری‌هایی از قبیل مسمومیت غذایی (*کلستریدیوم پرفرنجنس*)، *کزاز (کلستریدیوم تتانی)*، *بوتولیسم (کلستریدیوم بوتولینوم)*، *میونکروز یا گاز گانگرن (کلستریدیوم پرفرنجنس*، *کلستریدیوم سپتیکوم*، *کلستریدیوم سوردلی)* و اسهال و کولیت (کلستریدیوم پرفرنجنس و کلستریدیوم دیفیسیل) می‌باشند (جدول ۲-۲۷، کادر ۱-۲۷). توانایی قابل توجه کلستریدیوم در ایجاد بیماری‌ها مرتبط با (۱) توانایی آنها در زنده ماندن در شرایط محیطی نامطلوب از طریق تولید اسپور، (۲) رشد سریع در محیط‌های مغذی و فاقد اکسیژن، و (۳) تولید توکسین‌های هیستولیتیک، انتروتوکسین‌ها و نوروتوکسین‌های متعدد می‌باشد.

کلستریدیوم دیفیسیل

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم دیفیسیل یک باسیل بزرگ (۰/۵ تا ۱/۹ میکرومتر در ۳ تا ۱۷ میکرومتر) بی‌هوازی است که به صورت آزادانه در بدن موجود زنده و در محیط کشت تولید اسپورها می‌کند. ارگانیسم در کشت به سرعت رشد می‌کند، اگرچه سلول‌های در حال رشد وقتی که در تماس با اکسیژن قرار می‌گیرند به سرعت از بین می‌روند. *کلستریدیوم دیفیسیل* انواعی از اسیدهای چرب فرار را تولید می‌کند که سبب ایجاد بویی خاص شبیه به بوی اصطبل (Barnyard Smell) در کشت می‌شوند.

بیماریزایی و ایمنی

کلستریدیوم دیفیسیل دو توکسین تولید می‌کند؛ یک

جدول ۱-۲۷. کلستریدیوم‌های مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
کلستریدیوم (*Clostridium*)	*closter* به معنی دوکی و شبیه دوک.
کلستریدیوم بوتولینوم (*C. botulinum*)	*botulus* معنی سوسیس (اولین شیوع اصلی این بیماری با سوسیس‌هایی که به طور نامناسب دودی شده بودند، مرتبط است).
کلستریدیوم دیفیسیل (*C. difficile*)	*difficile* به معنی سخت و دشوار (اشاره به دشوار بودن رشد و جداسازی باکتری به دلیل حساسیت شدید آن به اکسیژن دارد).
کلستریدیوم پرفرنجنس (*C. perfringens*)	*perfringens* یعنی پیشرفت و نفوذ (با نکروز شدیدا مهاجم بافت مرتبط است).
کلستریدیوم سپتیکوم (*C. septicum*)	*septicum* یعنی فاسد کننده (با سپسیس و مرگ و میر بالا ارتباط دارد).
کلستریدیوم ترتیوم (*C. tertium*)	*tertium* یعنی سوم (از لحاظ تاریخی، این ارگانیسم سومین باکتری بیهوازی شایع جداسازی شده از زخم‌های ناشی از جنگ می‌باشد).
کلستریدیوم تتانی (*C. tetani*)	*tetani* یعنی مرتبط با سختی و فشار است (بیماری ناشی از این ارگانیسم توسط اسپاسم های عضلانی مشخص می‌شود).

جدول ۲-۲۷. کلستریدیوم‌های بیماری‌زا و بیماری‌های انسانی مرتبط با آن‌ها

گونه‌ها	بیماری انسانی	شیوع
کلستریدیوم دیفیسیل	اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک، کولیت پسودوممبرانوس	شایع
کلستریدیوم پرفرنجنس	عفونت‌های بافت نرم (سلولیت، میوزیت چرکی، گاز گانگرن)، مسمومیت غذایی، انتریت نکروازن، سپتی سمی	شایع
کلستریدیوم سپتیکوم	گاز گانگرن، سپتی سمی	غیرشایع
کلستریدیوم بوتولینوم	بوتولیسم	غیرشایع
کلستریدیوم تتانی	کزاز	غیرشایع
کلستریدیوم ترتیوم	عفونت‌های فرصت طلب	غیرشایع
کلستریدیوم سوردلی	گاز گانگرن، سندروم شوک سپتیک	غیرشایع

* سایر گونه‌های کلستریدیوم نیز در انسان ایجاد بیماری می‌نمایند، اما عمدتا به صورت پاتوژن‌های فرصت طلب می‌باشند. علاوه بر این، برخی گونه‌ها (کلستریدیوم کلستریدیفورم، کلستریدیوم اینوکوم، کلستریدیوم راموزوم) به طور شایع جداسازی می‌شوند اما به ندرت با بیماری ارتباط دارند.

انتروتوکسین (Enterotoxin) (توکسین A [Toxin A]) و یک سایتوتوکسین (Cytotoxin) (توکسین B [Toxin B]). انتروتوکسین باعث کموتاکسی نوتروفیل‌ها، تحریک ارتشاح نوتروفیل‌های پلی مورفونوکلئر به داخل ایلئوم همراه با رهایی سایتوکاین‌ها می‌شود. توکسین A همچنین دارای اثر سایتوپاتیک بوده که این اثر سیتوپاتیک باعث تخریب اتصال محکم سلول به سلول (Cell-cell Junction)، افزایش نفوذپذیری دیواره روده و متعاقبا اسهال می‌گردد. سایتوتوکسین سبب دپلیمریزاسیون (depolymerize) اکتین و در نتیجه تخریب اسکلت سلولی هم در بدن موجود زنده و هم در محیط آزمایشگاه می‌گردد. اگرچه به نظر می‌رسد هر دو توکسین A و B در پاتوژنز بیماری به صورت سینرژیسم عمل کنند اما ایزوله‌های فاقد انتروتوکسین A باز هم می‌توانند بیماری ایجاد کنند. علاوه بر این، به نظر نمی‌رسد تولید یک یا هر دو توکسین به تنهایی برای ایجاد بیماری کافی باشد (مثلا در کودکان حالت ناقلیت *کلستریدیوم دیفیسیل* و وجود سطوح بالای توکسین شایع است اگرچه بیماری نادر است). پروتئین‌های لایه سطحی (Surface-layer Proteins) باکتریایی در اتصال *کلستریدیوم دیفیسیل* به اپیتلیوم روده (intestinal epithelium) با اهمیت بوده و منجر به تولید موضعی توکسین‌ها و متعاقبا آسیب بافتی می‌گردند.

اپیدمیولوژی

کلستریدیوم دیفیسیل بخشی از فلور نرمال روده تعداد کمی از افراد سالم و بیماران بستری در بیمارستان است. بر خلاف این اعتقاد که بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل

کادر ۱–۲۷. بیماری‌های کلستریدیومی: خلاصه‌های بالینی

کلستریدیوم دیفیسیل

اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک: معمولا ۵ تا ۱۰ روز بعد از شروع درمان آنتی بیوتیکی (به ویژه کلیندامایسین، پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها) اسهال حادی ایجاد می‌شود. که ممکن است جزئی و خود محدود شونده یا به صورت طولانی مدت باشد.

کولیت پسودوممبرانوس: شدیدترین شکل بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسل می‌باشد که همراه با اسهال فراوان، درد شکمی و تب است که در کولونوسکوپی، پلاک‌های نسبتا سفید (غشاء کاذب) در طول بافت سالم کولون مشاهده می‌شود.

کلستریدیوم پرفرنجنس

عفونت‌های بافت‌های نرم

سلولیت: اریتم و ادم موضعی همراه با تشکیل گاز در بافت نرم است و معمولا بدون درد می‌باشد.

میوزیت چرکی: تجمع چرک در سطح عضله بدون نکروز عضلانی یا علائم سیستمیک.

میونکروز: تخریب سریع و دردناک بافت عضله است که باعث انتشار سیستمیک و مرگ و میر بالایی می‌گردد.

گاستروانتریت

مسمومیت غذایی: شروع سریع دردهای شکمی و اسهال آبکی بدون ایجاد تب، تهوع یا استفراغ می‌باشد. دوره بیماری کوتاه بوده و خود محدود شونده می‌باشد.

انتریت نکروزان: تخریب نکروز دهنده و حاد ژژنوم همراه با درد شکمی، استفراغ، اسهال خونی و پریتونیت می‌باشد.

کلستریدیوم تتانی

کزاز عمومی: اسپاسم‌های عمومی عضلات و درگیری سیستم عصبی خود مختار در هنگام بیماری شدید (مانند آریتمی قلبی، نوسانات در فشار خون، تعریق شدید و دهیدراتاسیون) رخ می‌دهد.

کزاز موضعی: اسپاسم عضلانی محدود به ناحیه موضعی عفونت اولیه است.

کزاز نوزادان: عفونت نوزادان عمدتا بند ناف را درگیر می‌کند و مرگ و میر بسیار بالایی دارد.

کلستریدیوم بوتولینوم

بوتولیسم غذایی: علایم اولیه آن شامل تاری دید، دهان خشک، یبوست و درد شکم است و سپس ضعف نزولی دو طرفه در عضلات محیطی همراه با فلج شل ایجاد می‌گردد.

بوتولیسم نوزادان: علایم اولیه آن غیر اختصاصی است (مانند یبوست، گریه ضعیف، نقص در رشد) که به سمت فلج شل و انسداد تنفسی پیشرفت می‌نماید.

بوتولیسم زخم: علایم بالینی آن شبیه بوتولیسم غذایی است، اما دوره کمون آن طولانی‌تر است و علایم گوارشی آن کمتر گزارش شده‌اند.

بوتولیسم تنفسی: مواجهه تنفسی با توکسین بوتولینوم منجر به شروع سریع علائم (فلج شل و نقص ریوی) و مرگ و میر بالا می‌گردد.

بیماری‌های بالینی

تا اواسط دهه ۱۹۷۰ اهمیت بالینی کلستریدیوم دیفیسیل مورد توجه قرار نگرفته بود (کادر ۱–۲۷ را ببینید). این ارگانیسم به ندرت از کشت‌های مدفوع جداسازی می‌شد و نقش آن در بیماری‌های انسانی ناشناخته بود. با این وجود، امروزه مطالعات سیستماتیک به طور واضح نشان می‌دهند که کلستریدیوم دیفیسیل تولیدکننده توکسین عامل بیماری‌های گوارشی مرتبط با آنتی‌بیوتیک است که این بیماری‌ها از یک اسهال نسبتا خوش‌خیم و خودمحدودشونده تا کولیت با غشاء کاذب شدید و تهدیدکننده زندگی متغیر هستند (شکل‌های ۱–۲۷ و ۲–۲۷)، (مورد بالینی ۱–۲۷).

در سال ۲۰۰۳، بیماری بوسیله سویه بسیار بیماریزا (تحت عنوان 027) کلستریدیوم دیفیسیل ایجاد گردید که از به بیماران بستری در بیمارستان محدود است، هم‌اکنون مشخص شده که بخش عمده‌ای افراد مبتلا به بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل در خارج از بیمارستان بیماری علامت‌دار نشان می‌دهند. برای اغلب این بیماران، آنها تاریخچه‌ای اخیر از مواجهه با تسهیلات مراقبت سلامت داشته‌اند که در آنجا آنها احتمالاً با کلستریدیوم دیفیسیل تماس داشته‌اند و از آنتی‌بیوتیک استفاده کرده‌اند. این بیماری در افرادی که آنتی بیوتیک‌ها را مصرف می‌کنند، ایجاد می‌شود زیرا داروها فلور نرمال روده را تغییر داده و همچنین موجب رشد بیش از حد ارگانیسم‌های نسبتاً مقاوم می‌شوند و یا اینکه بیمار را به کسب کلستریدیوم دیفیسیل از محیط خارج بدن، حساس‌تر می‌کنند. اگر کلستریدیوم دیفیسیل در کولون تکثیر کرده و توکسین‌هایش را تولید کند، بیماری ایجاد می‌گردد.



شکل ۱-۲۷. کولیت وابسته به آنتی بیوتیک‌ها: برش عرضی از لومن کولون به پلاک‌های سفید از فیبرین، مخاط و سلول‌های التهابی که بر روی مخاط قرمز رنگ روده قرار گرفته‌اند، توجه کنید.

جوامع و بیمارستان‌های کانادا، ایالات متحده و اروپا گزارش شد. این سویه سبب بیماری شدیدتر، میزان مرگ و میر بالا، افزایش خطر عود بیماری و گرفتاری‌های بیشتر می‌گردد. در ابتدا تصور بر این بود که بیماریزایی افزایش یافته مرتبط با افزایش تولید توکسین همراه با وجود توکسین ثانویه یعنی توکسین دو جزئی (binary Toxin) می‌باشد. با این وجود اکنون مشخص شده که بیماریزایی کلستریدیوم دیفیسیل پیچیده‌تر است و نمی‌تواند به ژنوتایپ‌های خاصی محدود باشد، بلکه به ژنوتایپ‌های بیماریزای متعددی مربوط است.

تشخیص آزمایشگاهی

جداسازی ارگانیسم در کشت مدفوع، کلونیزاسیون را اثبات می‌کند، اما دلیلی بر بیماری نمی‌باشد، بنابراین تشخیص عفونت کلستریدیوم دیفیسیل بوسیله شناسایی وجود انتروتوکسین (Enterotoxin) یا سایتوتوکسین (Cytotoxin) در نمونه مدفوع (Stool Specimen) بیماران دارای علایم بالینی تائیدکننده، یا شناسایی ژن‌های توکسین کلستریدیوم دیفیسیل به طور مستقیم در نمونه‌های بالینی به وسیله تکنیک‌های تکثیر اسیدنوکلئیک، تأیید می‌گردد. آزمایش‌های (assays) تجاری با حساسیت و اختصاصیت بالا در دسترس می‌باشند که نتایج را در طی چند ساعت پس از نمونه‌گیری در اختیار قرار می‌دهند.



شکل ۲-۲۷. کولیت وابسته به آنتی بیوتیک ناشی از *کلستریدیوم دیفیسیل*. برش بافت شناسی کولون، پاسخ التهابی روده را با مشخصه پلاک (فلش سیاه) که بر روی مخاط سالم روده قرار گرفته (فلش سفید)، نشان می دهد (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین).

مورد بالینی ۱-۲۷. کولیت کلستریدیوم دیفیسیل

Limaye و همکاران یک ارائه کلاسیک از بیماری کلستریدیوم دیفیسیل در یک مرد ۶۰ ساله که ۵ سال پیش پیوند کبد دریافت کرده است را ارائه می‌نمایند که به بیمارستان وی جهت ارزیابی درد شکم و اسهال شدید مراجعه کرده است. سه هفته قبل از پذیرش یک دوره ۱۰ روزه تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول خوراکی به منظور درمان سینوزیت خود دریافت کرده است. در آزمایش فیزیکی بیمار تبدار بوده و حساسیت شکمی متوسطی داشته است. اسکن توموگرافی کامپیوتری شکم ضخیم شدن کلون راست را نشان داده اما آبسه‌ای مشاهده نشده است. کلونوسکوپی پلاک‌های سفیدرنگ متعدد و مخاط اریتروماتوز ناپایدار همراه با کولیت غشاء کاذب را نشان داده است. درمان تجربی با مترونیدازول خوراکی و تزریق درون رگی لووفلوکساسین آغاز شد. ایمونواسی مدفوع برای بررسی توکسین A کلستریدیوم دیفیسیل منفی بود، اما توکسین کلستریدیوم دیفیسیل هم به وسیله کشت و هم آزمایش سایتوتوکسیته شناسایی شد (انجام فیلتراسیون مدفوعی سبب سایتوتوکسیتی برای کشت‌های سلول می‌شود که توسط آنتی سرم اختصاصی علیه توکسین‌های کلستریدیوم دیفیسیل خنثی می‌گردد). درمان به ونکومایسین خوراکی تغییر داده شد و بیمار با برطرف شدن اسهال و درد شکمی به درمان پاسخ داد. این مثالی از بیماری شدید کلستریدیوم دیفیسیل پس از تماس با آنتی‌بیوتیک در بیمار دارای ضعف سیستم ایمنی می‌باشد که به صورت تظاهر شاخص کولیت غشاء کاذب بود. مشکلات تشخیصی همراه با ایمونواسی‌ها به خوبی مشخص شده و هم اکنون در حال جایگزین شدن با آزمایش‌های واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز که ژن‌های توکسین را هدف قرار می‌دهند، می‌باشند. در حال حاضر درمان با مترونیدازول ارجح است، اگرچه ونکومایسین یک جایگزین قابل قبول می‌باشد.



شکل ۳-۲۷. رنگ آمیزی گرم *کلستریدیوم پرفرنجنس* در یک نمونه زخم. به باسیل‌های مستطیلی شکل و حضور تعداد زیادی باسیل‌های رنگ پریده که ظاهرا گرم منفی به نظر میرسند و نیز عدم وجود اسپور و سلول‌های خونی، توجه کنید.

درمان، پیشگیری و کنترل

قطع مصرف آنتی بیوتیک دخیل در ایجاد بیماری (مثلا آمپی سیلین، کلیندامایسین و فلوروکینولون‌ها) معمولا در تخفیف بیماری کافی است. با این وجود، درمان اختصاصی با مترونیدازول (Metronidazole) یا ونکومایسین (Vancomycin) برای کنترل اسهال شدید یا کولیت ضروری است. عود بیماری ممکن است در بیش از ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران بعد از اتمام درمان اتفاق بیافتد، زیرا آنتی بیوتیک‌ها تنها اشکال رویشی کلستریدیوم دیفیسیل را از بین می‌برند و اسپورها مقاوم هستند. یک دوره درمانی مجدد با همان آنتی بیوتیک‌ها غالبا موفقیت آمیز است اگرچه عودهای مکرر در برخی بیماران به اثبات رسیده است. یک دستاورد جدید برای درمان بیماری عودکننده آن است که محتویات مدفوع مربوط به فرد سالم دهنده (repoopulate) را به درون روده‌های بیمار مبتلا وارد می‌کنند. موفقیت قابل توجهی به وسیله این پیوندهای مدفوع (Fecal Transplants) شرح داده شده است و بیان‌کننده این حقیقت است که وقتی جمعیت باکتری‌های روده‌ای در فرد سالم حضور دارند. کلستریدیوم دیفیسیل نمی‌تواند ساکن شود. پیشگیری از بیماری دشوار است زیرا ارگانیسم به طور شایع در بیمارستان‌ها، بویژه در نواحی مجاور بیماران آلوده (مانند تخت خواب، حمام) وجود دارد. ریشه کنی اسپورهای کلستریدیوم دیفیسیل دشوار بوده مگر اینکه مراقبت‌های زیادی صورت بگیرد. به همین علت ارگانیسم می‌تواند یک محیط را برای ماه‌های زیادی آلوده کند، و می‌تواند منبع اصلی اپیدمی‌های بیمارستانی بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل باشد.



شکل ۴-۲۷. رشد *کلستریدیوم پرفرنجنس* روی بلاد آگار گوسفند. به کلونی‌های صاف و انتشار یابنده و نیز فعالیت همولیتیک ارگانیسم توجه کنید. شناسایی احتمالی *کلستریدیوم پرفرنجنس* می‌تواند از طریق تشخیص ناحیه‌ای از همولیز کامل (ناشی از توکسین تتا) و یک منطقه وسیع از همولیز ناقص (ناشی از توکسین آلفا)، همراه با مورفولوژی مشخص ارگانیسم در زیر میکروسکوپ، صورت گیرد.

کلستریدیوم پرفرنجنس

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم پرفرنجنس یک باسیل گرم مثبت بزرگ (۰/۶ تا ۲/۴ × ۱/۳ تا ۱۹ میکرومتر)، چهار گوش بوده (شکل ۳-۲۷) و اسپورهای آن به ندرت در بدن موجود زنده (in vivo) و یا پس از کشت در آزمایشگاه (in vitro) مشاهده می‌شوند که این یک خصوصیت مهم است که این گونه را از دیگر کلستریدیوم‌ها افتراق می‌دهد. همچنین کلونی‌های *کلستریدیوم پرفرنجنس* با توجه به رشد سریع و منتشر شونده آنها روی محیط‌های آزمایشگاهی و ایجاد همولیز روی محیط‌های دارای خون، شاخص می‌باشند (شکل ۴-۲۷). تولید یک یا چند توکسین کشنده بزرگ (Major Lethal) توسط *کلستریدیوم پرفرنجنس* (توکسین‌های آلفا (alpha)، بتا (beta)، اپسیلون (epsilon)

و یوتا (iota)) جهت طبقه بندی ایزوله‌ها به ۵ تیپ (A تا E) مورد استفاده قرار می‌گیرد.

بیماریزایی و ایمنی

توکسین آلفا (Alpha Toxin)، توسط هر ۵ تیپ *کلستریدیوم پرفرنجنس* تولید می‌شود. این توکسین یک لسیتیناز (Lecithinase) (فسفولیپاز C (Phospholipase C)) بوده که اریتروسیت‌ها، پلاکت‌ها، لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال را لیز می‌نماید. این توکسین باعث ایجاد همولیز وسیع، افزایش نفوذپذیری عروقی و خونریزی (که این خونریزی توسط تخریب پلاکت‌ها افزایش می‌یابد)، تخریب بافتی، سمیت کبدی و نقص عملکرد میوکارد قلب (برادی کاردی، کاهش فشار خون) می‌شود. توکسین بتا (Beta Toxin) مسئول انسداد روده، از دست دادن مخاط و تشکیل ضایعات نکروتیک، و پیشرفت به سمت انتریت نکروزان (Necrotizing Enteritis) است. توکسین اپسیلون (Epsilon Toxin)، یک پیش توکسین (Protoxin) است که توسط تریپسین فعال می‌شود و باعث افزایش نفوذپذیری عروق دیواره دستگاه گوارشی می‌شود. توکسین یوتا (Iota Toxin) توسط تیپ E *کلستریدیوم پرفرنجنس* (type E *C. perfringens*) تولید می‌شود. این توکسین فعالیت نکروتیک دارد و نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد.

انتروتوکسین (Enterotoxin) کلستریدیوم پرفرنجنس عمدتا توسط سویه‌های تیپ A تولید می‌شود. تماس انتروتوکسین با تریپسین، فعالیت آن را افزایش می‌دهد. انتروتوکسین در طی فاز تبدیل سلول‌های رویشی به اسپورها هنگامی که سلول‌ها مراحل پایانی تشکیل اسپور (اسپورولاسیون (Sporulation)) را طی می‌کنند در شرایط قلیایی روده کوچک آزاد می‌شود. توکسین رها شده به رسپتورهای موجود در غشاء حاشیه مسواکی اپی‌تلیوم روده کوچک در ایلئوم (در اغلب موارد) و ژژنوم متصل می‌شود، اما به دئودنوم متصل نمی‌گردد. ورود توکسین به غشاء سلول منجر به تغییر نفوذپذیری غشاء و از دست دادن مایعات و یون‌ها می‌گردد. انتروتوکسین همچنین به عنوان یک سوپر آنتی ژن (Superantigen) تحریک کننده فعالیت لنفوسیت T عمل می‌کند.

اپیدمیولوژی

کلستریدیوم پرفرنجنس تیپ A معمولا ساکن مجرای روده انسان‌ها و حیوانات است و به طور گسترده در طبیعت، بویژه خاک و آب آلوده به مدفوع، پراکنده می‌باشد. اسپورها تحت شرایط نامساعد محیطی تولید شده و می‌توانند به مدت طولانی زنده بمانند. سویه‌های تیپ‌های B تا E در خاک زنده نمی‌مانند، اما مجاری روده‌ای حیوانات و گاهی انسان‌ها را کلونیزه می‌کنند. *کلستریدیوم پرفرنجنس* به خصوص تیپ A مسئول انواعی از بیماری‌ها شامل عفونت‌های بافت نرم، مسمومیت غذایی، انتریت نکروزدهنده و سپتی سمی است.

بیماری‌های بالینی

کلستریدیوم پرفرنجنس مسئول ایجاد طیفی از عفونت‌های بافت نرم شامل سلولیت (Cellulitis) (شکل ۵-۲۷)، فاسییت (Fasciitis) یا میوزیت چرکی (Suppurative Myositis) و میونکروز (Myonecrosis) یا گاز گانگرن (Gas Gangrene) همراه با تشکیل گاز در بافت نرم گردند. میونکروز کلستریدیومی (Clostridial Myonecrosis) اغلب توسط کلستریدیوم پرفرنجنس ایجاد می‌شود اگرچه سایر گونه‌ها (مانند *کلستریدیوم سپتیکوم*، *کلستریدیوم هیستولیتیکوم*، *کلستریدیوم نووه‌ای*) نیز می‌توانند این بیماری را ایجاد نمایند. میونکروز کلستریدیومی یک بیماری تهدید کننده زندگی است که پتانسیل بسیار بالای کلستریدیوم‌های هیستوتوکسیک را در ایجاد بیماری نشان می‌دهد. شروع بیماری توسط درد شدید مشخص می‌شود و معمولا در طی یک هفته بعد از ورود کلستریدیوم به درون بافت از طریق ضربه یا جراحی ایجاد می‌شود. متعاقب آن سریعا نکروز عضلانی وسیع، شوک و نقص کلیوی ایجاد می‌شود و مرگ اغلب دو روز پس از شروع علایم روی می‌دهد. آزمایشات ماکروسکوپی عضله، بافت نکروتیک مرده را نشان می‌دهد. گاز موجود در بافت ناشی از فعالیت متابولیکی باکتری‌های سریع تکثیر یابنده است (از اینرو گاز گانگرن نامیده می‌شود). رنگ‌آمیزی گرم بافت یا اگزودا جمع‌آوری شده از زخم بیمار مبتلا به میونکروز *کلستریدیوم پرفرنجنس*، تعداد زیادی از باسیل‌های گرم مثبت و چهار گوش را در غیاب سلول‌های التهابی نشان می‌دهد (بعلت لیز شدن سلول‌های التهابی توسط توکسین‌های کلستریدیومی). توکسین‌های

مورد بالینی ۲-۲۷. گاستروانتریت کلستریدیوم پرفرنجنس

مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری گزارشی از طغیان گاستروانتریت کلستریدیوم پرفرنجنس ناشی از مصرف گوشت گاو نمک سود شده در جشن روز سنت پاتریک را اعلام کرد. در ۱۸ مارس سال ۱۹۹۳، ۱۵ نفر با اداره بهداشت شهر کلیولند تماس گرفتند که این افراد بعد از خوردن گوشت گاو خریداری شده از یک اغذیه فروشی بیمار شده بودند. بعد از اینکه این شیوع به اطلاع عموم مردم رسید، ۱۵۶ نفر که سابقه مشابهی داشتند با اداره بهداشت تماس گرفتند. علاوه بر سابقه اسهال، ۸۸ درصد افراد از دردهای شکمی و ۱۳ درصد از استفراغ شکایت داشتند که حدودا ۱۲ ساعت پس از خوردن گوشت ایجاد شده بود. تحقیقات نشان داد که در روز ۱۲ مارس، ۱۴۰۰ پوند گوشت گاو خام و نمک سود از این اغذیه فروشی خریداری شده است. این رستوران بخش‌هایی از این گوشت نمک سود را به مدت ۳ ساعت آب پز کرده و اجازه داده بود در دمای اتاق خنک شود. سپس گوشت‌ها را در یخچال نگهداری کردند. در ۱۶ و ۱۷ مارس این گوشت‌ها را از یخچال خارج کرده و در دمای ۴۸/۸ درجه سانتی‌گراد حرارت داده و سپس مصرف شده بودند. در کشت گوشت، بیش از 10^5 در هر گرم کلونی کلستریدیوم پرفرنجنس رشد نمود. اداره بهداشت توصیه نمود که اگر گوشت سریعا بعد از پخت مصرف نشود، باید آن را سریعا در کنار یخ، خنک کرده و در یخچال نگهداری شود. قبل از اینکه گوشت مصرف شود باید آن را حداقل در دمای ۷۴ درجه سانتی‌گراد حرارت دهیم تا انتروتوکسین حساس به حرارت آن تخریب شود.

کلستریدیومی به طور مشخص باعث همولیز وسیع و خونریزی می‌گردند (کادر ۱-۲۷ را ببینید).

مسمومیت غذایی کلستریدیومی (Clostridial Food Poisoning) (مورد بالینی ۲-۲۷)، یک مسمومیت (Intoxication) نسبتاً شایع اما کمتر شناسایی شده می‌باشد که بوسیله (۱) دوره کمون کوتاه (۸ تا ۱۲ ساعت)، (۲) علایم بالینی شامل درد شکمی و اسهال آبکی اما بدون تب، تهوع و استفراغ، و (۳) پایداری دوره بالینی کمتر از ۲۴ ساعت، مشخص می‌شود. بیماری از طریق خوردن محصولات گوشتی (گوشت گاو، جوجه، بوقلمون، آب گوشت) آلوده به تعداد زیادی (10^8 تا 10^9 ارگانیسم) کلستریدیوم پرفرنجنس تیپ A تولیدکننده انتروتوکسین ایجاد می‌شود. نگهداری غذاهای آلوده در دماهای کمتر از ۶۰ درجه سانتی‌گراد (درجه حرارت ۴۶ درجه سانتی‌گراد اپتیمم است)



شکل ۵-۲۷. سلولیت کلستریدیومی. کلستریدیوم‌ها می‌توانند در هنگام جراحی یا صدمات تروماتیک وارد بافت شوند. این بیمار از شکستگی ناحیه درشت نی رنج می‌برد. پنج روز بعد از ایجاد آسیب، پوست بدنش تغییر رنگ داده و تاول و نکروز ایجاد گردید. اگزودای سرمی ـ خونی و گاز زیر جلدی وجود دارد، اما هیچ مدرکی دال بر نکروز عضلانی وجود نداشت. این بیمار بدون هیچ عارضه‌ای بهبود یافت.

به اسپورها اجازه می‌دهد تا در فرایندهای پختن زنده مانده و به فرم رویشی تبدیل شده و به میزان بالا تکثیر یابند. یخچال گذاری سریع غذاها بعد از تهیه، از رشد باکتریایی جلوگیری می‌کند. همچنین، دوباره گرم کردن غذا تا دمای ۷۴ درجه سانتی‌گراد می‌تواند انتروتوکسین حساس به حرارت (Heat-labile Enterotoxin) را تخریب کند.

انتریت نکروزان (Necrotizing Enteritis)

(انتریت نکروتیک (Enteritis Necroticans) یا پیگ بل (Pig-bel) نیز نامیده می‌شود)، یک فرایند نکروز دهنده نادر در ژژنوم (jejunum) است که بوسیله درد شدید شکمی، استفراغ، اسهال، زخمی شدن روده کوچک (Small Intestine)، و سوراخ شدن دیواره روده و منجر شونده به پریتونیت و شوک، مشخص می‌شود. میزان مرگ و میر در مبتلایان به این بیماری به ۵۰ درصد می‌رسد. توکسین بتا (Beta Toxin) تولید شده توسط *کلستریدیوم پرفرنجنس* تیپ C (*C. perfringens* type C) مسئول این بیماری است. انتریت نکروزان (Necrotizing Enteritis) در پاپوآ گینه نو از همه جا شایع‌تر بوده و موارد اسپورادیک آن از سایر کشورها

گزارش شده است. این بیماری ناشی از عادت‌های غذایی جمعیت است، به طوریکه در همه جا بیماری می‌تواند به دنبال مصرف گوشت خام خوک همراه با سیب زمینی شیرین [Sweet Potatoes] رخ دهد. سیب زمینی‌های شیرین حاوی مهار کننده تریپسین مقاوم به حرارت (Heat–resistant Trypsin Inhibitor) می‌باشند که باعث محافظت از توکسین بتا، در برابر غیر فعال شدن توسط تریپسین می‌شوند. دیگر فاکتورهای خطر برای این بیماری، شامل تماس با تعداد زیادی از ارگانیسم‌ها و سوء تغذیه (که همراه با از دست دادن فعالیت پروتئولیتیک (Proteolytic Activity) مورد نیاز جهت غیر فعال کردن توکسین است) می‌باشند.

جداسازی *کلستریدیوم پرفرنجنس* یا دیگر گونه‌های کلستریدیومی در کشت‌های خون می‌تواند هشدار دهنده باشد. با این وجود، بیش از نیمی از ایزوله‌ها از نظر بالینی بی‌اهمیت هستند و نشان دهنده باکتریمی گذرا یا به احتمال زیاد آلودگی کشت با کلستریدیوم‌های کلونیزه کننده پوست می‌باشد. بیماران مبتلا به سپتی سمی از نظر بالینی پیچیده کننده سایر عفونت‌ها (مانند میونکروز، انتریت نکروزدهنده) است و به صورت تیپیک همراه با همولیز شدید و شوک سپتیک نابودکننده به صورت دراماتیک وجود خواهد داشت.

تشخیص آزمایشگاهی

آزمایشگاه نقش تائیدی در تشخیص بیماری‌های بافت نرم کلستریدیومی دارد، زیرا درمان باید سریعا آغاز شود. شناسایی میکروسکوپی باسیل‌های گرم مثبت در نمونه‌های بالینی و معمولاً، عدم وجود لکوسیت‌ها، می‌تواند یافته‌های بسیار مفیدی باشند، زیرا این ارگانیسم‌ها دارای مورفولوژی مشخصی می‌باشند. همچنین کشت این باکتری‌های بی‌هوازی نسبتا ساده است. تحت شرایط مناسب، *کلستریدیوم پرفرنجنس* هر ۸ تا ۱۰ دقیقه تقسیم می‌شود، به طوری که رشد ارگانیسم را در محیط‌های حاوی آگار یا کشت خون می‌توان بعد از چند ساعت انکوباسیون تشخیص داد. نقش *کلستریدیوم پرفرنجنس* در ایجاد مسمومیت غذایی از طریق جداسازی بیش از $۱۰^۵$ ارگانیسم در هر گرم از غذا یا بیش از $۱۰^۶$ باکتری در هر گرم از مدفوع جمع‌آوری شده پس از یک روز از زمان شروع بیماری، اثبات می‌گردد.

همچنین آزمایشات ایمنولوژیک (Immunoassays) برای تشخیص انتروتوکسین در نمونه‌های مدفوعی طراحی شده‌اند، با این وجود، مسمومیت غذایی کلستریدیومی به صورت بالینی تشخیص داده می‌شود و کشت یا آزمایشات ایمنولوژیک به طور معمول جهت این تشخیص استفاده نمی‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

عفونت‌های بافت نرم ناشی از *کلستریدیوم پرفرنجنس* از قبیل میوزیت چرکی و میونکروز باید به صورت تهاجمی توسط دبریدمان جراحی (Surgical Debridement) و درمان با پنی‌سیلین دوز بالا (High–dose Penicillin Therapy) درمان شوند. درمان با اکسیژن فشار قوی برای کنترل این عفونت‌ها استفاده می‌شود، با این حال، ارزش درمانی آن اثبات نگردیده است. همچنین درمان با آنتی سرم علیه توکسین آلفا موفقیت آمیز نبوده و دیگر در دسترس نمی‌باشد. علیرغم همه تلاش‌های درمانی، پیش‌آگهی بیماری در مبتلایان به این بیماری‌ها، ضعیف است و میزان مرگ و میر از ۴۰ درصد تا تقریبا ۱۰۰ درصد گزارش شده است. عفونت‌های موضعی و خفیف بافت‌های نرم را می‌توان با جراحی و پنی‌سیلین به طور موفقیت‌آمیزی درمان نمود.

مسمومیت غذایی کلستریدیومی به وسیله رهیدراسیون مجدد دهانی و در موارد شدید جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها از طریق درون عروقی مدیریت می‌شود. درمان آنتی‌بیوتیکی توصیه نمی‌شود، زیرا این یک بیماری خود محدود شونده (Self–limiting Disease) است (یعنی اسهال باعث شستن باکتری‌ها و بیرون راندن آن‌ها از روده شده و فلورنرمال روده مجدداً خودشان را جایگزین می‌نمایند).

جلوگیری از تماس با *کلستریدیوم پرفرنجنس* مشکل می‌باشد، زیرا ارگانیسم در همه جا پراکنده است. جهت ایجاد بیماری ورود ارگانیسم‌ها به داخل بافت‌های مرده و حفظ یک محیط بی‌هوازی مطلوب برای رشد باکتری‌ها لازم است. بنابراین مراقبت صحیح از زخم و استفاده معقول از آنتی بیوتیک‌های پیشگیری کننده می‌تواند از اغلب عفونت‌ها جلوگیری نماید.

کلستریدیوم تتانی

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم تتانی یک باسـیل بزرگ (۰/۵ تا ۲ × ۲ تا ۱۸ میکرومتر)، متحرک (Motile) و اسپوردار است. ارگانیسم اسپورهای گرد و انتهایی (Round Terminal Spores) تولید می‌کند که به آن ظاهری شبیه به چوب طبل (Drumstick) می‌دهد. برخلاف *کلستریدیوم پرفرنجنس*، *کلستریدیوم تتانی* سخت رشد است، زیرا ارگانیسـم شدیدا به سمت اکسیژن حسـاس می‌باشـد و زمانیکه رشـد باکتری بر روی محیط حاوی آگار بررسی می‌شود به جای کلونی‌های مجزا، بصورت یک فیلم در سراسـر سطح آگار مشاهده می‌شود. باکتری‌ها پرتئولیتیک بوده اما نمی‌توانند کربوهیدرات‌ها را تخمیر نمایند.

بیماریزایی و ایمنی

اگرچه سلول‌های رویشی *کلستریدیوم تتانی* در مواجهه با اکسـیژن سـریعا از بین می‌روند، اما تشـکیل اسپور به ارگانیسـم اجازه می‌دهد تا در نامسـاعدترین شرایط زنده بماند. مسـئله مهمتر این اسـت که *کلسـتریدیوم تتانی* می‌تواند دو توکسـین تولید کند: یک همولیزین حسـاس به اکسـیژن (Oxygen–labile Hemolysin) (تتانولیزین (Tetanolysin)) و یک نوروتوکسـین حسـاس به حرارت (Heat–labile Neurotoxin) کد شونده به وسیله پلاسمید (تتانواسپاسـمین (Tetanospasmin)). پلاسمید حامل ژن تتانواسپاسمین به صورت غیر کونژوگه (Nonconjugative) اسـت، بنابراین یک سویه غیر سمی *کلسـتریدیوم تتانی* را نمی‌تواند به یک سـویه سـم زا تبدیل نماید. تتانولیزین از لحاظ سـرولوژیک با اسـترپتولیزین O و همولیزین‌های کلسـتریدیوم پرفرنجنس و *لیستریا مونوسـایتوژنز* ارتباط دارد. اهمیت بالینی تتانولیزین ناشـناخته است، زیرا بوسیله اکسیژن و کلسترول سرم مهار می‌شود.

تتانواسپاسـمین در طی فاز ثابت رشـد (Stationary Phase of Growth) تولید می‌شـود و در زمان لیز سـلول آزاد می‌گردد. این توکسـین مسـئول علایـم بالینی کزاز اسـت. تتانواسپاسمین (یک توکسـین A-B) بصورت یک پپتید ۱۵۰۰۰۰ دالتونی سـنتز می‌شـود که در هنگام آزاد شـدن این نوروتوکسین از سلول، بوسـیله پروتئاز اندوژن (Endogenous Protease) به یک زیر واحد سبک (زنجیره A) و یک زیر واحد سـنگین (زنجیره B) شکسته می‌شود. زنجیره سـبک و سنگین بوسـیله یک پیوند دی‌سولفیدی (Disulfide Bond) و پیوندهـای غیر کووالان به همدیگر متصل هستند. دومین متصل شونده به کربوهیدرات بخش کربوکسـیل انتهایی زنجیـره سـنگین (Heavy Chain) (۱۰۰۰۰۰ دالتون)، به گیرنده‌های اختصاصی اسید سیالیک (مانند پلی سیالوگانگلیوزیدها (Polysialogangliosides)) و گلیکوپروتئین‌های مجاور روی سـطح سلول‌های اعصاب نورون‌های حرکتی متصل می‌شود. مولکول کامل توکسین بصورت دسـت نخورده وارد وزیکول‌های اندوزومی شـده و از آکسـون نرون به نورون‌های حرکتـی واقع در طناب نخاعی انتقال می‌یابد. در این مکان، اندوزوم اسـیدی شده و باعث تغییر سـاختاری در N- ترمینال زنجیره سـنگین می‌شـود که نهایتا منجر به ورود آن به غشـاء اندوزومی و ورود زنجیره سـبک (Light Chain) به درون سیتوزول سـلول می‌گردد. زنجیره سـبک یـک اندوپپتیـداز روی (Zinc Endopeptidase) است و پروتئین‌های اصلی درگیر در انتقـال و رهایی نوروترانسـمیترها را برش می‌دهد. به طور اختصاصی، تتانواسپاسـمین پروتئین‌های تنظیم کننده آزاد سازی نوروترانسمیترهای مهاری گلیسین (Glycine) و گاما آمینوبوتیریک اسید (Gamma-aminobutyric acid [GABA]) را غیر فعال می‌کند. این عمل باعث می‌شـود که فعالیت تحریک سیناپسـی در نورون‌هـای حرکتی از کنترل خارج شـده و فلج اسپاسـتیک (spastic paralysis) ایجاد گردد. اتصال توکسین برگشت ناپذیر است، به طوری که بهبود وضعیت بیماری بسـتگی به تشـکیل پایانه‌های آکسونی جدید دارد.

اپیدمیولوژی

کلسـتریدیوم تتانی در همـه جا پراکنده اسـت. این باکتری در خاک حاصلخیز وجود داشته و بصورت موقت در دسـتگاه گوارش بسیاری از حیوانات و نیز انسان‌ها کلونیزه می‌شـود. شکل رویشی *کلستریدیوم تتانی* شدیدا به سمیت اکسیژن حساس اسـت، اما این ارگانیسم به سادگی ایجاد اسپور نموده و می‌تواند برای مدت طولانی در طبیعت زنده بماند. این بیماری در ایالات متحده تقریبا نادر است، زیرا به

مورد بالینی ۳-۲۷. کزاز

مطالب زیر، توصیف کننده تاریخچه تیپیک از یک بیمار مبتلا به کزاز است. پیرمردی ۸۶ ساله سه روز قبل در هنگام باغبانی تراشه چوب به دست راستش وارد شد و جهت مراقبت از زخم به نزد پزشک مراجعه نمود. او با توکسوئید کزاز یا ایمونوگلوبولین تتانوس (TIG) درمان نشده بود. هفت روز بعد، او دچار فارنژیت شد و بعد از سه روز دیگر، او را در حالی که دچار بلع سخت بود و به سختی می‌توانست صحبت کند و نفس بکشد و دارای درد قفسه سینه بود در بیمارستان بستری نمودند. او با تشخیص سکته مغزی در بیمارستان بستری شد. در چهارمین روز از پذیرش در بیمارستان، او دچار سفتی گردن و نارسایی تنفسی شد که جهت رفع این نارسایی تنفسی نیاز به تراکئوستومی و تهویه مکانیکی داشت. او به بخش مراقبت‌های ویژه پزشکی انتقال یافت. علیرغم درمان با توکسوئید و ایمونوگلوبولین کزاز، بیمار بعد از یک ماه از پذیرش در بیمارستان جان سپرد. این مورد بالینی نشان میدهد که *کلستریدیوم تتانی* در خاک سراسر جهان وجود دارد و می‌تواند زخم‌های تقریبا کوچک را آلوده کند و در بیماران درمان نشده می‌تواند به سمت بیماری عصبی شدید پیشرفت نماید.

واسطه واکسیناسیون، ایمنی قابل‌توجهی ایجاد می‌شود. در سال ۲۰۱۷ تنها ۳۳ مورد گزارش شد و بیماری عمدتا در بیماران مسن که سیستم ایمنی ضعیفی دارند، رخ می‌دهد. با این وجود، کزاز هنوز مسئول بسیاری از مرگ و میرها در کشورهای در حال توسعه (جایی که واکسیناسیون در دسترس نبوده یا اقدامات پزشکی ضعیفی دارند) می‌باشد. تخمین زده می‌شود که بیش از یک میلیون مورد بیماری در سراسر جهان اتفاق می‌افتد و میزان مرگ و میر آن از ۳۰ تا ۵۰ درصد متغیر است. حداقل نیمی از این موارد مرگ و میر در نوزادان رخ می‌دهد.

بیماری‌های بالینی

دوره کمون کزاز از چند روز تا چند هفته متغیر است. دوره کمون به فاصله عفونت زخم اولیه از سیستم اعصاب مرکزی بستگی دارد (کادر ۱-۲۷ را ببینید، مورد بالینی ۳-۲۷).

کزاز عمومی (Generalized Tetanus) شایع‌ترین شکل بیماری است. درگیری عضلات ماضغه (تریسموس (Trismus) یا فک قفل شده (Lockjaw)) علامت شاخص در اکثر بیماران است. لبخند تمسخر آمیز [Sardonic Smile]



شکل ۶-۲۷. اسپاسم صورت و رزوس ساردنیکوس در یک بیمار مبتلا به کزاز.



شکل ۷-۲۷. کودک مبتلا به کزاز و اپیستوتونوس ناشی از اسپاسم‌های مداوم عضلات پشت.

ناشی از انقباض دایمی عضلات صورت است و به عنوان روزوس *ساردنیکوس* (risus sardonicus) شناخته می‌شود (شکل ۶-۲۷). سایر علایم اولیه شامل جاری شدن آب از دهان، تعریق، تحریک پذیری و اسپاسم‌های پایدار کمر (*اپیستوتونوس* (Opisthotonos)) می‌باشند (شکل ۷-۲۷). در بیماران مبتلا به بیماری شدیدتر، سیستم عصبی خودکار گرفتار می‌شود و علایم آن شامل آریتمی قلبی، تغییرات در فشار خون، تعریق فراوان و دهیدراتاسیون است.

کزاز موضعی (Localized Tetanus) شکل دیگری از بیماری ناشی از *کلستریدیوم تتانی* است که در این حالت، بیماری محدود به سیستم عضلانی در محل عفونت اولیه می‌باشد. کزاز سری (Cephalic Tetanus) فرم دیگری از کزاز است که در آن مکان اولیه عفونت، سر می‌باشد. برخلاف پیش‌آگهی بیماران مبتلا به کزاز لوکالیزه، پیش آگهی مبتلایان به کزاز سفالیک بسیار ضعیف است.

کزاز نوزادان (Neonatal Tetanus) (تتانوس نئوناتوروم (Tetanus Neonatorum)) معمولا با یک عفونت اولیه در بند ناف مرتبط است که به سمت فرم ژنرالیزه پیشرفت می‌کند. میزان مرگ و میر در نوزادان بیش از ۹۰ درصد است و در نوزادانی که از مرگ نجات یافته‌اند نواقص پیشرونده‌ای وجود دارد. این بیماری به طور تقریبی منحصراً در کشورهای در حال توسعه می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص کزاز شبیه اغلب بیماری‌های کلستریدیومی دیگر، بر پایه علایم بالینی است. تشخیص میکروسکوپی کلستریدیوم تتانی یا جداسازی آن از کشت مفید است، اما اغلب موفقیت‌آمیز نمی‌باشد. نتایج کشت تنها در حدود ۳۰ درصد از مبتلایان به کزاز مثبت است زیرا بیماری می‌تواند توسط تعداد کمی از ارگانیسم‌ها ایجاد شود و باکتری‌های کند رشد در معرض هوا سریعا از بین می‌روند. توکسین کزاز و آنتی بادی‌های ضد توکسین هیچکدام در بیماران قابل شناسایی نمی‌باشند، زیرا توکسین سریعاً به نورون‌های حرکتی متصل شده و وارد آن‌ها می‌شود. اگر این باکتری از محیط کشت جداسازی شود، با استفاده از تست خنثی‌سازی آنتی‌توکسین کزاز در موش می‌توان تولید توکسین توسط ایزوله را تائید کرد (این روش تنها در آزمایشگاه‌های رفرانس بهداشت عمومی انجام می‌شود).

درمان، پیشگیری و کنترل

میزان مرگ و میر ناشی از کزاز در طول قرن گذشته به صورت پایدار کاهش یافته است، که این کاهش مرگ و میر تا حدود زیادی ناشی از کاهش بروز بیماری در ایالات متحده می‌باشد. بیشترین میزان مرگ و میر در نوزادان و در بیمارانی که دوره کمون کمتر از ۱ هفته دارند، می‌باشد.

درمان کزاز نیازمند دبریدمان زخم اولیه (که ممکن است بی‌اهمیت بنظر برسد)، استفاده از پنی‌سیلین یا مترونیدازول به منظور از بین بردن باکتری‌ها و کاهش تولید توکسین، ایمونیزاسیون غیرفعال با ایمونوگلوبولین انسانی کزاز جهت خنثی نمودن توکسین متصل نشده و واکسیناسیون با توکسوئید کزاز می‌باشد، زیرا عفونت سبب ایجاد ایمنی نمی‌شود. مترونیدازول و پنی‌سیلین فعالیت یکسانی بر علیه *کلستریدیوم تتانی* دارند، با این وجود، برخی درمان با مترونیدازول را پیشنهاد می‌کنند، زیرا پنی‌سیلین همانند تتانواسپاسمین، فعالیت GABA را مهار نموده که می‌تواند سبب تحریک‌پذیری سیستم اعصاب مرکزی گردد. توکسین‌های متصل به انتهاهای عصبی، در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مصون می‌مانند. بنابراین اثرات توکسیک باید به طور علامتی کنترل شود، تا زمانیکه تنظیم نرمال انتقال سیناپسی به حال اولیه برگردد. واکسیناسیون با سه دوز متوالی از توکسوئید کزاز و متعاقب آن با دوزهای یادآور به فاصله هر ۱۰ سال یکبار جهت پیشگیری کزاز بسیار موثر است.

کلستریدیوم بوتولینوم

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم بوتولینوم عامل اتیولوژیک بوتولیسم بوده، و شامل یک گروه ناهمگون از باسیل‌های بزرگ (۰/۶ تا ۱/۴ × ۳ تا ۲۰/۲ میکرومتر)، سخت رشد، اسپوردار و بی‌هوازی است. این باکتری‌ها بر اساس خصوصیات فنوتیپی و ژنتیکی به چهار گروه طبقه بندی می‌شوند و قطعا نشان دهنده چهار گونه مجزا است که به لحاظ تاریخی در یک گونه واحد طبقه‌بندی شده‌اند. از لحاظ آنتی ژنی، هفت *توکسین بوتولینوم* (A تا G) توصیف شده است و بیماری انسان مرتبط با تیپ‌های A ، B ، E و F می‌باشد. سایر گونه‌های کلستریدیومی که توکسین‌های بوتولینوم (Botulinum Toxins) را تولید می‌کنند شامل *کلستریدیوم بوتیریکوم* (تیپ E توکسین (type E toxin))، *کلستریدیوم باراتی* (تیپ F توکسین (type F toxin)) و *کلستریدیوم آرجنتیننس* (تیپ G توکسین (type G toxin)) می‌باشند. کلستریدیوم بوتیریکوم (*C. butyricum*) و *کلستریدیوم باراتی* (*C. baratii*) به ندرت با ایجاد بیماری در انسان ارتباط دارند و *کلستریدیوم آرجنتیننس* (*C. argentinense*) از نظر ایجاد بیماری در انسان به طور قطعی تأیید نشده است.

بیماریزایی و ایمنی

همانند توکسین کزاز، توکسین *کلستریدیوم بوتولینوم*

یک پروتئین پیش ساز ۱۵۰۰۰۰ دالتونی (توکسین A-B) است که حاوی یک زیر واحد کوچک (زنجیره A یا سبک) با فعالیت اندوپپتیداز روی، و یک زیر واحد بزرگ غیر سمی (زنجیره B یا سنگین) است. برخلاف نوروتوکسین کزاز، توکسین *کلستریدیوم بوتولینوم* با پروتئین‌های غیر توکسینی (Nontoxic proteins) ترکیب شده است که باعث محافظت از نوروتوکسین در طی عبور از مجرای گوارشی می‌گردند (این پروتئین‌های غیر توکسینی برای محافظت نوروتوکسین کزاز ضروری نیستند). بخش کربوکسیل انتهایی از زنجیره سنگین توکسین بوتولینوم به گیرنده‌های اختصاصی اسید سیالیک و گلیکوپروتئین‌های (این گلیکوپروتئین‌ها با گیرنده‌های گلیکوپروتئینی تتانواسپاسمین تفاوت دارند) موجود بر روی سطح نورون‌های حرکتی اتصال می‌یابد و باعث تحریک اندوسیتوز مولکول توکسین می‌گردد. همچنین، برخلاف تتانواسپاسمین، نوروتوکسین بوتولینوم در محل اتصال عصب - عضله باقی می‌ماند. اسیدی شدن اندوزوم باعث تحریک N- ترمینال زنجیره شده و از این طریق سبب رهایی زنجیره سنگین از زنجیره سبک می‌شود. سپس اندوپپتیداز بوتولینوم پروتئین‌های تنظیم کننده رهاسازی استیل کولین را غیر فعال می‌نماید و سبب مهار نوروترانسمیترها در سیناپس‌های کولینرژیک اعصاب محیطی می‌شود. از آنجایی که استیل کولین (Acetylcholine) برای تحریک و انقباض عضله لازم است، علایم بالینی بوتولیسم بصورت فلج شل (Flaccid Paralysis) بروز می‌نماید. همانند کزاز، بهبودی پس از بوتولیسم نیازمند بازسازی مجدد پایانه‌های عصبی است.

اپیدمیولوژی

کلستریدیوم بوتولینوم معمولا از نمونه‌های خاک و آب سراسر جهان جدا می‌شود. در ایالات متحده، سویه‌های تیپ A غالبا در خاک خنثی یا قلیایی غرب رودخانه میسی سی پی یافت می‌شوند و سویه‌های تیپ B عمدتا در بخش شرقی کشور ایالات متحده در خاک‌های آلی و غنی وجود دارند و سویه‌های تیپ E فقط در خاک مرطوب دیده می‌شوند. اگرچه *کلستریدیوم بوتولینوم* معمولا در خاک وجود دارد، اما بیماری در ایالات متحده شایع نمی‌باشد به

مورد بالینی ۴-۲۷. بوتولیسم غذایی مرتبط با آب هویج تجاری

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، طغیانی از بوتولیسم غذایی مرتبط با آب هویج آلوده را گزارش نمود. در ۸ سپتامبر سال ۲۰۰۶، سه بیمار به بیمارستانی در واشینگتن (جورجیا) با فلجی اعصاب جمجمه و فلج شل نزولی و پیشرونده و در نتیجه نارسایی تنفسی، مراجعه نمودند. بیماران در روز قبل از مراجعه، غذای مشترکی را مصرف نموده بودند. از آنجایی که احتمال وجود بوتولیسم بود، بیماران با آنتی توکسین بوتولینوم درمان شدند. بیماران هیچ پیشرفتی در علایم عصبی خود نداشتند، اما آن‌ها همچنان در بیمارستان بستری ماندند و از ونتیلاتور (تهویه) استفاده نمودند. در تحقیقات مشخص شد که بیماران از آب هویج آلوده تولید شده توسط فروشندگان تجاری استفاده کرده بودند. توکسین بوتولینوم تیپ A در سرم و مدفوع هر سه بیمار و در باقیمانده آب هویج شناسایی شد. همچنین بیمار دیگری در فلوریدا به دلیل اختلال تنفسی و فلج نزولی (پایین رو) بعد از نوشیدن آب هویج در بیمارستان بستری بود. از آنجایی که آب هویج محتوای اسیدی کمی دارد (pH=۶)، اسپورهای *کلستریدیوم بوتولینوم* می‌توانند زایا شوند و در صورتی که آب هویج آلوده در دمای اتاق نگهداری شود، توکسین تولید کنند.

طور کلی۱۷۷ مورد از جمله ۱۳۷ مورد بوتولیسم نوزادی در سال ۲۰۱۷ گزارش شده است.

چهار شکل از بوتولیسم شناسایی شده است (۱) بوتولیسم غذایی یا کلاسیک، (۲) بوتولیسم نوزادان، (۳) بوتولیسم زخم، و (۴) بوتولیسم استنشاقی. در ایالات متحده، سالانه کمتر از ۲۵ مورد از بوتولیسم غذایی مشاهده می‌شود، که غالبا به دلیل مصرف کنسروهای خانگی (توکسین‌های تیپ‌های A و B) و گاهی نیز با مصرف ماهی کنسرو شده (توکسین تیپ E) ایجاد می‌شوند. ظاهر غذا ممکن است فاسد نباشد اما حتی یک چشیدن جزئی می‌تواند سبب ایجاد بیماری بالینی کامل گردد. بوتولیسم نوزادان شایع‌تر می‌باشد (اگرچه سالیانه کمتر از ۱۰۰ مورد گزارش می‌شود) و با مصرف غذاهای آلوده به اسپور بوتولینوم (عسل، پودر شیر خشک) و بلع خاک و غبار آلوده به اسپور (امروزه شایع‌ترین منبع تماس نوزاد با بوتولیسم است) ارتباط دارد. بروز بوتولیسم زخم ناشناخته است، اما

این بیماری بسیار نادر می‌باشد. بوتولیسم استنشاقی یکی از با اهمیت‌ترین موضوعاتی است که در بیوتروریسم مورد توجه قرار می‌گیرد. توکسین بوتولیسم به صورت آئروسل تغلیظ می‌شود و در سلاح‌های بیولوژیک استفاده می‌گردد. در این حالت سریعا بیماری استنشاقی ایجاد می‌گردد و قابلیت ایجاد مرگ و میر بالایی دارد.

بیماری‌های بالینی

بیماران مبتلا به بوتولیسم غذایی (مورد بالینی ۴-۲۷) معمولا ۱ تا ۳ روز بعد از مصرف غذاهای آلوده دچار سرگیجه و ضعف می‌شوند. علایم اولیه شامل تاری دید همراه با گشاد شدن کامل مردمک، خشک شدن دهان (نشان دهنده اثرات آنتی کولینرژیک توکسین)، یبوست و درد شکم می‌باشد. تب (Fever) وجود ندارد. در مبتلایان به بیماری پیشرونده، ضعف به صورت دو طرفه پایین رونده در عضلات محیطی ایجاد می‌شود (فلج شل) و مرگ در اکثر موارد به فلج تنفسی نسبت داده می‌شود. بیماران در طول بیماری دچار بی‌حسی می‌شوند. علیرغم کنترل شدید وضعیت بیمار، ممکن است پیشرفت بیماری ادامه یابد، زیرا اتصال نوروتوکسین غیر قابل برگشت بوده و به مدت طولانی باعث مهار رهاسازی نوروترانسمیترهای تحریک کننده می‌شود. غالبا بهبودی کامل بیماران نیازمند ماه‌ها تا سال‌ها زمان می‌باشد و یا اینکه به بازسازی انتهاهای عصبی که تحت تاثیر توکسین بوده اند، وابسته است. میزان مرگ و میر در مبتلایان به بوتولیسم غذایی که زمانی تا ۷۰ درصد نیز رسیده بود، امروزه به دلیل مراقبت‌های حمایتی بهتر مخصوصا در مورد کنترل عوارض تنفسی این میزان به ۵ تا ۱۰ درصد کاهش یافته است (کادر ۱-۲۷ را ببینید).

بوتولیسم نوزادی (مورد بالینی ۵-۲۷) اولین بار در سال ۱۹۷۶ شناسایی شد و امروزه شایع‌ترین شکل بوتولیسم در ایالات متحده است. بر خلاف بوتولیسم غذایی، این بیماری در بدن توسط نوروتوکسین حاصل از کلستریدیوم بوتولینوم کلونیزه شده در دستگاه گوارش (GI) نوزادان، ایجاد می‌گردد. اگرچه بالغین نیز توسط رژیم غذایی در معرض ارگانیسم هستند، اما کلستریدیوم بوتولینوم نمی‌تواند در روده‌های آن‌ها زنده مانده و تکثیر یابد. با این وجود در غیاب میکروب‌های رقابتی روده، این باکتری می‌تواند در دستگاه گوارشی نوزادان جایگزین شود. معمولا این بیماری، نوزادان کمتر از یک سال را آلوده می‌کند (اغلب بین ۱ تا ۶ ماه) و علایم اولیه آن غیر اختصاصی می‌باشد (یبوست، گریه خفیف، اختلال رشد). بیماری پیشرونده می‌تواند با ایجاد فلج شل و قطع تنفس توسعه پیدا کند، با این وجود، میزان مرگ و میر در موارد مستند بوتولیسم نوزادان بسیار پایین است (۱ تا ۲ درصد). مرگ برخی نوزادان که به شرایط دیگری نسبت داده می‌شود (مثلا سندروم مرگ ناگهانی نوزادان) در واقع ممکن است بوسیله بوتولیسم ایجاد شده باشد.

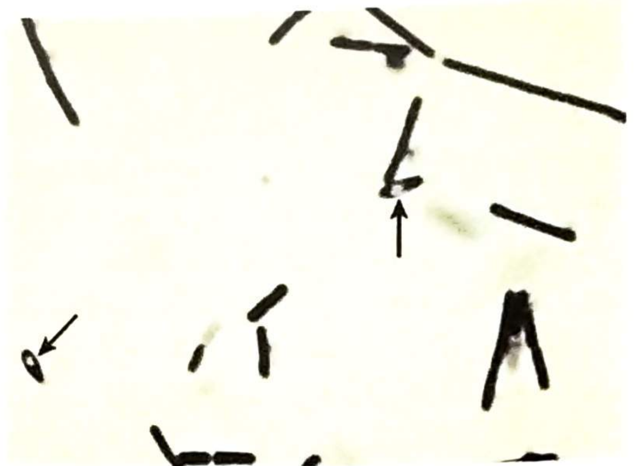
بوتولیسم زخم در اثر تولید توکسین توسط کلستریدیوم بوتولینوم در زخم‌های آلوده ایجاد می‌شود. اگرچه علایم بیماری مشابه با بوتولیسم غذایی است، اما معمولا دوره کمون آن طولانی‌تر بوده (۴ روز یا بیشتر)، و علایم گوارشی کمتر مشاهده می‌شوند.

مورد بالینی ۵-۲۷. بوتولیسم نوزادی

در ژانویه سال ۲۰۰۳، چهار کودک مبتلا به بوتولیسم نوزادان توسط مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری گزارش شد. مطالب زیر، توصیف کننده یکی از کودکان است. یک نوزاد ده هفته‌ای با سابقه‌ای از یبوست در ماه اول زندگی، پس از داشتن مشکل در مکیدن و بلع به مدت ۲ روز، در بیمارستان بستری شد. نوزاد تحریک پذیر بود و یبوست و ضعف در عضلات عمومی داشت و دچار از دست رفتن حالت صورت بود. این نوزاد به دلیل اختلال تنفسی نیاز به تهویه مکانیکی به مدت ۱۰ روز داشت. ۲۹ روز پس از شروع علایم، با شناسایی کلستریدیوم بوتولینوم تولید کننده توکسین تیپ B در کشت‌های غنی شده از نمونه مدفوعی، تشخیص بوتولیسم نوزادی داده شد. بیمار با ایمونوگلوبولین بوتولیسم به صورت داخل وریدی (BIG-IV) درمان شد و بعد از ۲۰ روز کاملا بهبود یافت و ترخیص شد. برخلاف بوتولیسم غذایی، تشخیص بوتولیسم نوزادان، به وسیله شناسایی ارگانیسم در مدفوع بیمار امکانپذیر می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص بالینی بوتولیسم غذایی از طریق نشان دادن فعالیت توکسین در غذای آلوده یا در سرم، مدفوع و یا مایع معدی (gastric fluid) بیمار تائید می‌شود. بوتولیسم نوزادان از طریق تشخیص توکسین در مدفوع یا سرم بیمار یا



شکل ۸-۲۷. *کلستریدیوم دیفیسیل*. به اسپورها در داخل باسیل‌ها توجه نمایید.

ارگانیسم جدا شده از کشت مدفوع تائید می‌گردد. بوتولیسم زخم بوسیله شناسایی توکسین در سرم یا زخم بیمار و یا ارگانیسم جداشده از کشت زخم، تائید می‌گردد. فعالیت توکسین غالبا در اوایل بیماری شناسایی می‌گردد. هیچ تست واحدی جهت شناسایی بوتولیسم غذایی حساسیتی بیشتر از ۶۰ درصد ندارد، برخلاف آن، توکسین در سرم بیش از ۹۰ درصد نوزادان مبتلا به بوتولیسم نوزادی قابل ردیابی است.

جهت جداسازی بهتر *کلستریدیوم بوتولینوم* از نمونه‌های آلوده به سایر ارگانیسم‌ها (مانند مدفوع، زخم‌ها) می‌توان از حرارت دادن نمونه در ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه استفاده کرد. این عمل باعث کشته شدن تمام باکتری‌هایی می‌شود که اسپور تولید نمی‌کنند. کشت نمونه حرارت دیده در محیط بی‌هوازی غنی از مواد مغذی، به اسپورهای مقاوم به حرارت *کلستریدیوم بوتولینوم* اجازه می‌دهد تا به فرم رویشی تبدیل شوند. شناسایی تولید توکسین باید بوسیله سنجش بیولوژیک در موش (Mouse Bioassay) بررسی گردد (که معمولا در آزمایشگاه‌های بهداشت عمومی انجام می‌شود). در این روش، دو قسمت از ایزوله تهیه می‌شود که یک قسمت از آن را با آنتی توکسین مخلوط کرده و سپس به داخل صفاق موش تزریق می‌کنیم و بخش دیگر را نیز به موش دیگری به صورت داخل صفاقی تزریق می‌کنیم. اگر درمان با آنتی توکسین از موش محافظت کند، فعالیت توکسین تائید می‌شود. همچنین نمونه‌های غذای مشکوک، نمونه مدفوع و سرم بیمار باید جهت فعالیت توکسین مورد آزمایش قرار گیرند.

درمان، پیشگیری و کنترل

مبتلایان به بوتولیسم نیازمند تدابیر درمانی زیر می‌باشند: (۱) حمایت ونتیلاتوری کافی (تهویه کافی)، (۲) حذف ارگانیسم از مجرای گوارشی از طریق استفاده مناسب از شستشوی معدی و درمان با مترونیدازول یا پنی‌سیلین، و (۳) استفاده از آنتی توکسین سه ظرفیتی بوتولینوم (Trivalent Botulinum Antitoxin) بر علیه توکسین‌های A، B و E جهت غیر فعال‌سازی توکسین متصل نشده موجود در جریان خون. حمایت ونتیلاتوری در کاهش میزان مرگ و میر بسیار اهمیت دارد. سطح آنتی‌بادی‌های محافظتی بعد از بیماری افزایش نمی‌یابد، بنابراین بیماران حساس به بوتولیسم باقی می‌مانند.

پیشگیری از بیماری بوتولیسم از طریق تخریب اسپورهای موجود در غذا (که واقعاً از لحاظ عملی امکان‌پذیر نمی‌باشد)، جلوگیری از جوانه زدن اسپورها (توسط نگهداری غذا در pH اسیدی یا دمای ۴ درجه سانتی‌گراد یا سردتر)، یا تخریب توکسین تولید شده (همه توکسین‌های بوتولینوم بوسیله حرارت دادن ماده غذایی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۶۰ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد غیر فعال می‌شوند)، می‌باشد. بوتولیسم نوزادان با مصرف عسل (Honey) آلوده به اسپورهای کلستریدیوم بوتولینوم ایجاد می‌شود، بنابراین کودکان کمتر از ۱ سال نباید عسل مصرف کنند.

سایر گونه‌های کلستریدیومی

بسیاری از کلستریدیوم‌های دیگر، با بیماری‌های مهم از لحاظ بالینی ارتباط دارند. بیماریزایی آن‌ها به دلیل توانایی زنده ماندن در تماس با اکسیژن بوسیله تشکیل اسپور و تولید توکسین‌ها و آنزیم‌های متنوع می‌باشد. کلستریدیوم سپتیکوم (*C. septicum*) (۸-۲۷ و ۹-۲۷) یک پاتوژن بسیار با اهمیت است زیرا این باکتری عامل میونکروز غیر تروماتیک (Nontraumatic Myonecrosis) بوده و اغلب در بیماران دچار سرطان مخفی کولون (Occult Colon Cancer)، لوکمی حاد (Acute Leukemia) و یا دیابتی‌ها



شکل ۹-۲۷. *کلستریدیوم سپتیکوم*. به رشد خزنده (سوارمینگ) در سراسر محیط بلاد آگار توجه کنید. این رشد سریع انتشار یابنده همچنین مشخصه پیشرفت سریع بیماری در یک بیمار عفونی است.



شکل ۱۰-۲۷. رادیوگرافی از ساق پای بیمار مبتلا به میونکروز ناشی از *کلستریدیوم سپتیکوم*. به وجود گاز در بافت توجه کنید.

(Diabetes) وجود دارد. اگر یکپارچگی مخاط روده آسیب ببیند و بدن بیمار قادر به پاسخ موثر بر علیه ارگانیسم نباشد، *کلستریدیوم سپتیکوم* می‌تواند به داخل بافت انتشار پیدا کند و در آنجا به سرعت تکثیر یافته و باعث ایجاد گاز گانگرن و تخریب بافتی گردد (شکل ۱۰-۲۷). بیشتر بیماران دارای یک دوره برق آسا، در طی ۱ تا ۲ روز بعد از بروز علایم اولیه می‌میرند. کلستریدیوم سوردلی (*C.sordellii*) در سندروم شوک توکسیک کشنده (Fatal Toxic Shock Syndrome) مرتبط با تولدهای طبیعی یا سقط جنین ایجاد شده از طریق پزشکی نقش دارد (مورد بالینی ۶-۲۷).

مورد بالینی ۶-۲۷. سندروم شوک توکسیک کلستریدیوم سوردلی مرتبط با سقط جنین‌های پزشکی

سندروم شوک توکسیک کشنده ناشی از *کلستریدیوم سوردلی* با سقط جنین پزشکی در ارتباط است. مورد بالینی زیر، توصیف کننده این بیماری است. یک زن ۲۲ ساله که از نظر جسمانی سالم بود تحت سقط جنین القایی از لحاظ پزشکی با داروی میفپریستون ۲۰۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی و به دنبال آن میزوپروستول واژنی ۸۰۰ میلی‌گرم قرار گرفت. پنج روز بعد، او با تهوع، استفراغ، اسهال و درد شدید شکمی به اورژانس محلی مراجعه نمود. او فاقد تب بود، طبیعی به نظر می‌رسید و تاکی کاردی داشت. روز بعد، تاکی کاردی (۱۳۰ تا ۱۴۰ ضربان قلب در دقیقه) او پایدار باقی ماند. فشار خون او پایین بود (فشار خون ۸۰/۴۰ mm Hg) و خروجی ادرارش کاهش یافت. یافته‌های آزمایشگاهی، تغلیظ خون با تعداد بالای نوتروفیل (واکنش Leukemoid) و اسیدوز متابولیک شدید را نشان داد. لاپاراتومی اورژانسی انجام شد و وجود ادم در تمام ارگان‌های شکمی و لگن و نیز وجود یک لیتر مایع سروز صفاقی را نشان داد. بیمار در طی این روند و ۲۳ ساعت بعد از تظاهرات اولیه جان سپرد. معاینه هیستوپاتولوژیک رحم، وجود التهاب وسیع، تشکیل آبسه، ادم، نکروز و هموراژی را آشکار ساخت. تعداد زیادی از باسیل‌های گرم مثبت در آندومتر دیده می‌شد و DNA کلستریدیوم سوردلی در بافت رحم توسط آزمایش واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR) اختصاصی نشان داده شد. اندومتریت و سندروم شوک توکسیک ناشی از کلستریدیوم سوردلی غیرشایع می‌باشد، اما ارتباط این عوارض با سقط جنین پزشکی و زایمان طبیعی به خوبی توصیف شده است. مشخصه این بیماری، دوره برق آسا، تظاهرات بدون تب و غلیظ شدن خون می‌باشد.

کلستریدیوم ترتیوم یکی دیگر از کلستریدیوم‌های مهم است که معمولا از نمونه‌های خاک جداسازی می‌شود. این باکتری عمدتا با عفونت‌های تروماتیک زخم (مانند زخم‌های جنگ، آلودگی زخم با خاک در اثر زمین خوردن) ارتباط دارد. این ارگانیسم می‌تواند به عنوان یک چالش تشخیصی مطرح باشد زیرا می‌تواند در محیط حاوی آگار بصورت هوازی (Aerobically) رشد نماید. تشخیص صحیح می‌تواند زمانی که اسپورها مشاهده می‌شوند، صورت گیرد که نشان می‌دهد ارگانیسم در شرایط بی‌هوازی بهتر رشد می‌کند.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

یک زن ۶۱ ساله با درد سمت چپ صورت به بخش اورژانس یک بیمارستان محلی مراجعه نمود. او به دلیل اسپاسم عضلات صورت قادر به باز کردن دهانش نبود و به مدت ۴ روز قادر به خوردن غذا نبود زیرا درد شدیدی در فکش داشت. پزشک معالجش متوجه شد او تریسموس (فک قفل شده) و روزوس ساردنیکوس (لبخند تمسخرآمیز) دارد. بیمار اعلام کرد که ۱ هفته قبل از ایجاد علایم او در حالی که در باغچه قدم می‌زد دچار زخم پارگی در انگشت شست خود شده بود. او زخمش را تمیز کرد و قطعات کوچک چوب را از زخم خارج نمود اما وی تا به حال به دنبال مراقبت پزشکی نبوده است. اگرچه او در زمان کودکی واکسن کزاز را دریافت کرده بود، اما از زمان ۱۵ سالگی تا به حال هیچ واکسن تقویت کننده‌ای دریافت ننموده بود. تشخیص احتمالی کزاز داده شد.

۱. این تشخیص چگونه باید تایید شود؟
۲. برای درمان این بیمار چه روشی توصیه می‌شود؟ تا به دست آمدن نتایج آزمایشگاهی چه اقداماتی باید انجام داد؟ پیش‌آگهی طولانی مدت برای این بیمار چیست؟
۳. مکانیسم عمل توکسین کزاز با توکسین بوتولینوم را مقایسه کنید؟
۴. فاکتورهای بیماریزایی کلستریدیوم پرفرنجنس را نام ببرید؟
۵. کلستریدیوم پرفرنجنس سبب چه بیماری‌هایی می‌شود؟
۶. کلستریدیوم دیفیسیل باعث چه بیماری‌هایی می‌شود؟ چرا مدیریت عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم مشکل است؟

پاسخ‌ها

۱. تشخیص کزاز براساس علائم بالینی و تاریخچه می‌باشد (مثلاً سابقه صدمه نفوذکننده، در یک فرد غیرایمن). تست‌های آزمایشگاهی که می‌توانند جهت تأیید تشخیص مورد استفاده قرار گیرند شامل میکروسکوپی (اگر مثبت باشد مفید است، اما معمولاً ارگانیسم‌ها در زخم دیده نمی‌شوند) و کشت (نسبتاً غیرحساس می‌باشد، زیرا ارگانیسم‌ها بسیار حساس به اکسیژن هستند)، می‌باشند. سرولوژی مفید نمی‌باشد (آنتی‌بادی‌ها علیه توکسین ایجاد نمی‌شوند).
۲. اگر مشکوک به کزاز هستیم، درمان باید سریعاً شروع شود. این نیاز به جراحی زخم اولیه، استفاده از مترونیدازول، ایمونیزاسیون با ایمونوگلوبولین انسانی کزاز و واکسیناسیون با توکسوئید کزاز می‌باشد. جراحی زخم و درمان آنتی‌بیوتیکی سبب حذف سلول‌های رویشی تولیدکننده توکسین می‌گردند، ایمونیزاسیون غیرفعال توکسین آزاد را غیرفعال می‌نماید (توکسین متصل شده را نمی‌تواند حذف کند)، واکسیناسیون بیمار را از تماس با توکسین محافظت می‌نماید. پیش آگهی به وسیله محل صدمه اولیه، میزان شروع بیماری و سرعت مدیریت صحیح، تعیین می‌گردد. مرگ ومیر در ایالات متحده نسبتاً پایین است، زیرا به طور معمول سریعاً تشخیص داده می‌شود و تدابیر حمایتی موثر معمولاً در دسترس می‌باشند. در کشورهای کمتر توسعه یافته مرگ و میر مرتبط با کزاز بالا است.
۳. تتانواسپاسمین و توکسین بوتولینوم هر دو توکسین‌های A-B می‌باشند. زیرواحد B تتانواسپاسمین به گیرنده‌های اختصاصی اسید سیالیک و گلیکوپروتئین‌های همجوار روی سطح نورون های حرکتی، متصل می‌گردد. سپس توکسین ترکیبی وارد وزیکول‌های اندوزومی شده و از طریق آکسون نورون به نورون حرکتی قرار گرفته در طناب نخاعی، منتقل می‌گردد. در این مکان، اندوزوم اسیدی شده و در نتیجه آن تغییر ساختار در زنجیره B رخ می‌دهد که انتقال زنجیره A را به درون سیتوزول سلول تسهیل می‌نماید. زنجیره A یک اندوپپتیداز است که پروتئین‌های تنظیم کننده نوروترانسمیترهای مهاری گلیسین و گاما آمینوبوتیریک اسید را، تجزیه می‌نماید. این اتفاق منجر به افزایش فعالیت سیناپتیک تحریکی در نورون‌های حرکتی می‌گردد. توکسین بوتولینوم نیز به گیرنده‌های اختصاصی اسیدسیالیک و گلیکوپروتئین‌های موجود بر روی سطح نورون‌های حرکتی متصل (هدف‌های آن متفاوت از تتانواسپاسمین می‌باشد) و سپس وارد می‌شود. توکسین *بوتولینوم* در اندوزوم در محل اتصال عصب به عضله باقی می‌ماند (برخلاف تتانواسپاسمین به طناب نخاعی مهاجرت می‌نماید)، و در آنجا پس از اسیدی شدن اندوزوم، زنجیره A اندوپپتیداز پروتئین‌هایی را که ترشح استیل کولین را تنظیم می‌کنند، تخریب می‌نماید. به دلیل آنکه استیل کولین ترشح نمی‌شود، انتقال عصبی مهار می‌گردد و در نتیجه آن فلج شل رخ می‌دهد.

پاسخ‌ها (ادامه)

۴. *کلستریدیوم پرفرنجنس* توکسین‌ها و آنزیم‌های سایتولیتیک متعددی تولید می‌نماید. مهمترین توکسین، آلفا توکسین می باشد که یک فسفولیپاز بوده و مسئول لیز اریتروسیت‌ها، پلاکت‌ها، لکوسیت‌ها و سلولهای اندوتلیوم می‌گردند. این موضوع سبب همولیز شدید و تخریب بافتی می‌گردد که ویژگی بیماری شدید ناشی از این ارگانیسم می‌باشد. دیگر توکسین‌های سایتولیتیک تولید شونده توسط کلستریدیوم پرفرنجنس شامل توکسین‌های بتا، اپسیلون و یوتا می‌باشد. این ارگانیسم کلاژناز، پروتئازها و هیالورونیداز نیز تولید می‌کند.

۵. *کلستریدیوم پرفرنجنس* سبب ایجاد انواعی از بیماری‌ها شامل عفونت‌های بافت نرم (سلولیت، فاسیت، میونکروز)، مسمومیت غذایی، انتریت نکروزان و سپتی‌سمی اولیه می‌گردد.

۶. *کلستریدیوم دیفیسیل* عامل اتیولوژیک طیفی از بیماری‌های معدی- روده‌ای از اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک تا کولیت غشاء کاذب تهدید کننده زندگی می‌باشد. مدیریت عفونت‌ها می‌تواند مشکل باشد. اگرچه اشکال رویشی باسیل‌ها به طور یکسان به مترونیدازول یا ونکومایسین حساس می‌باشند، اما اسپورها می‌توانند در روده‌ها باقی مانده و زمانی که درمان آنتی‌بیوتیکی قطع می‌گردد به سلول‌های رویشی تولیدکننده توکسین و به طور فعال تکثیر شونده، تبدیل شوند. علاوه براین، اسپورها می‌توانند اتاق‌های بیمارستان را آلوده نموده و به عنوان یک کانون عفونت برای دیگر بیماران عمل کنند.

فصل ۲۸
باکتری‌های بی‌هوازی بدون اسپور

خانمی ۳۶ ساله با احتباس ادراری، درد لگن و تب ۶ روز پس از بازپس‌گیری اووسیت و انتقال جنین از مسیر واژنی به دلیل ناباروری مرد به بخش اورژانس مراجعه کرده بود. اسکن توموگرافی کامپیوتری آبسه‌های بزرگ چندکانونی لگنی و لوله تخمدانی را نشان داد. خانم پس از تخلیه آبسه‌ها و درمان آنتی‌بیوتیکی بهبودی پیدا کرد. رنگ‌آمیزی گرم از مواد آبسه مخلوطی چندشکلی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را نشان داد، و هر دو باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی در کشت جدا شدند.

۱. محتمل‌ترین باکتری‌های بی‌هوازی در این عفونت کدامند؟

۲. در خصوص اغلب عفونت‌های ناشی از اکتینومایسس چه چیزی منحصربفرد است؟

۳. به طور تیپیک چه عفونت‌هایی توسط باکتروئیدس فراژیلیس ایجاد می‌شوند؟

۴. کدام آنتی‌بیوتیک‌ها معمولاً علیه باکتروئیدس فراژیلیس فعال هستند؟

پاسخ‌ها

۱. باکتری‌های بی‌هوازی مسئول آبسه‌های لگنی شامل کوکسی‌های گرم مثبت بی‌هوازی، اکتینومایسس، فوزوباکتریوم، پری ووتلا، پورفیروموناس و باکتروئیدس می‌باشند.

۲. عفونت‌های ناشی از اکتینومایسس به طور ویژه‌ای مزمن هستند و نیاز به هفته‌ها تا ماه‌ها برای به وجود آمدن دارند. همچنین این ارگانیسم در کشت به آهستگی رشد می‌کند و به کندی به درمان آنتی‌بیوتیکی پاسخ می‌دهد.

۳. عفونت‌های ناشی از باکتروئیدس فراژیلیس از طریق تشکیل آبسه شناسایی می‌شوند. اگرچه این ارگانیسم در عفونت‌های ریه‌ها و مغز نقش دارد اما عفونت‌های درون شکمی و پوست و بافت نرم از همه شایع‌تر هستند.

۴. مترونیدازول، کارباپنم‌ها و ترکیبی از بتالاکتام‌ها و مهارکننده‌های بتالاکتاماز.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

باکتروئیدس فراژیلیس

کلمات کلیدی

باسیل چندشکلی (پلئومورفیک)، کپسول، تشکیل آبسه، مقاومت دارویی.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل گرم منفی، چندشکلی و بی‌هوازی است.
- به وسیله کپسول پلی‌ساکاریدی احاطه شده است.
- لیپوپلی‌ساکارید ترکیب اصلی دیواره سلولی است اما فاقد فعالیت اندوتوکسین است.
- کپسول پلی‌ساکاریدی فاکتور بیماریزایی اصلی است.
- توکسین متالوپروتئاز حساس به گرما مسئول بیماری اسهالی است.

اپیدمیولوژی

- به عنوان عضو کوچکی از میکروبیوم مجرای معدی روده‌ای حیوانات و انسان‌ها را کلونیزه می‌نماید، در اوروفارنکس و مجرای تناسلی افراد سالم به ندرت وجود داشته یا اصلاً وجود ندارد.
- ایجاد عفونت‌های اندوجنوس (درون‌زا) می‌نماید.

بیماری‌ها

- با عفونت‌های پلوروپنومونی، داخل شکمی، تناسلی، پوست و بافت نرم مرتبط است و به وسیله تشکیل آبسه مشخص می‌گردد، ایجاد باکتریمی می‌کند.

تشخیص

- انجام رنگ‌آمیزی گرم خاص از

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

نمونه‌های بالینی.

- به سرعت در کشت‌هایی که به صورت بی‌هوازی انکوبه می‌شوند شروع به رشد می‌کند.
- به راحتی با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی، توالی‌یابی ژن و اسپکترومتری جرمی MALDI شناسایی می‌گردد.

درمان، پیشگیری و کنترل

- مقاوم به پنی‌سیلین است و ۲۵ درصد ایزوله‌ها به کلیندامایسین مقاوم هستند، همواره به مترونیدازول حساس هستند و اغلب سویه به کارباپنم‌ها و پیپراسیلین تازوباکتام حساس می‌باشند.

کوکسی‌ها و باسیل‌های بی‌هوازی فاقد اسپور گروه ناهمگونی از باکتری‌ها هستند که جمعیت باکتریایی غالب پوست و سطوح مخاطی را تشکیل می‌دهند (جدول ۱-۲۸). این ارگانیسم‌ها عمدتاً پاتوژن‌های فرصت طلب هستند که به طور تیپیک عامل عفونت‌های درون زا (Endogenous) می‌باشند و معمولا همراه با مخلوطی از باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی جداسازی می‌شوند. علاوه بر این، اغلب این باکتری‌های بی‌هوازی، سخت رشد بوده و احتیاجات غذایی پیچیده‌ای دارند و بر روی محیط‌های آزمایشگاهی به آهستگی رشد می‌کنند. خوشبختانه، کنترل و درمان مناسب اکثر عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم‌ها می‌تواند بر اساس این ذهنیت و آگاهی باشد که مخلوطی از ارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی در نمونه بالینی وجود دارد و نیازی به جداسازی و شناسایی ارگانیسم‌های خاص نمی‌باشد. تنها موارد استثناء از این قانون‌های کلی عفونت‌های ناشی از *باکتروئیدس فراژیلیس* است که یک باسیل گرم منفی سریع‌الرشد بوده و می‌تواند بیماری تهدیدکننده حیات ایجاد نماید.

کوکسی‌های گرم مثبت بی‌هوازی

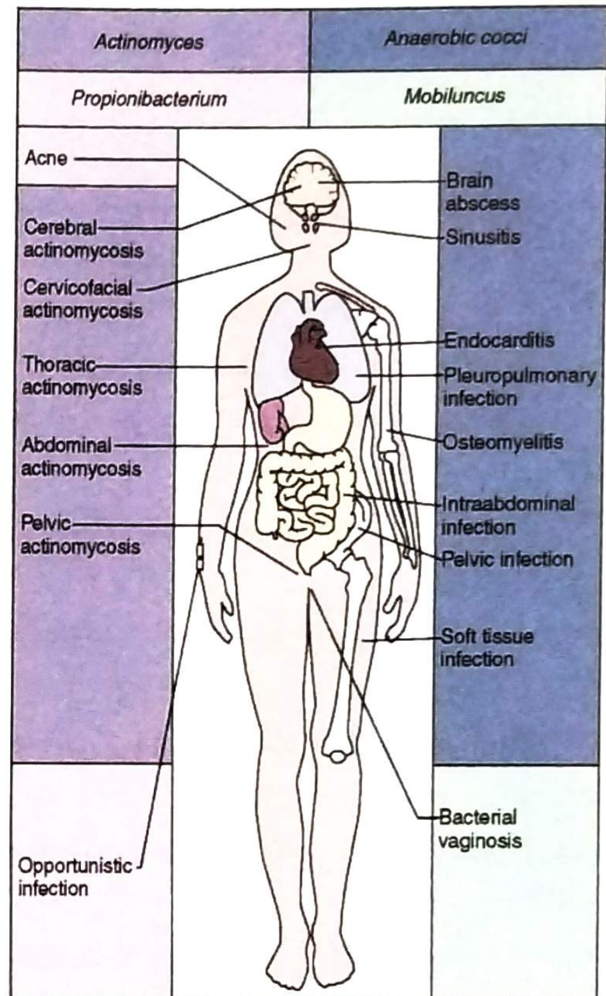
زمانی همه کوکسی‌های بی‌هوازی و مهم از نظر بالینی در جنس *پپتواسترپتوکوکوس* (*Peptostreptococcus*) قرار داده می‌شدند. متاسفانه مشخص شد که این ارگانیسم‌ها عمدتاً بر اساس مورفولوژی در رنگ آمیزی گرم و عدم رشد در شرایط هوازی، در یک جنس طبقه‌بندی شده‌اند. از اینرو، بسیاری از روش‌های پیشرفته جهت طبقه بندی مجدد این گونه‌ها در جنس جدید مورد استفاده قرار گرفت. اگرچه برخی از کوکسی‌های بی‌هوازی نسبت به سایرین، بیماریزاتر هستند و برخی نیز با بیماری‌های خاصی ارتباط دارند، اما شناسایی اختصاصی جنس‌های مختلف ضرورتی ندارد و همین که بدانیم کوکسی‌های بی‌هوازی مرتبط با عفونت هستند معمولا کافی می‌باشد.

کوکسی‌های گرم مثبت بی‌هوازی معمولا حفره دهانی، مجرای گوارشی (GI)، مجرای ادراری تناسلی و پوست را کلونیزه می‌کنند. این ارگانیسم‌ها زمانی که از این مکان‌ها به محل‌های استریل انتشار می‌یابند، سبب ایجاد عفونت می‌گردند. برای مثال، باکتری‌هایی که راه‌های هوایی فوقانی را کلونیزه می‌کنند، می‌توانند باعث ایجاد عفونت‌های پلوروپنومونی و سینوزیت شوند؛ باکتری‌های موجود در روده‌ها می‌توانند باعث عفونت‌های داخل شکمی شوند؛ باکتری‌های ساکن مجرای ادراری تناسلی می‌توانند موجب اندومتریت، آبسه‌های لگنی و سالپنژیت شوند؛ باکتری‌های سطح پوست می‌توانند سبب سلولیت و عفونت‌های بافت نرم شوند و باکتری‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند می‌توانند عفونت‌هایی در استخوان‌ها و اندام‌های سخت ایجاد نمایند (شکل ۱-۲۸).

تائید آزمایشگاهی عفونت‌های ایجاد شده توسط کوکسی‌های بی‌هوازی به سه دلیل مشکل است: (۱) رعایت احتیاطات لازم جهت جلوگیری از آلوده شدن نمونه‌های بالینی با کوکسی‌های بی‌هوازی ساکن در پوست و سطوح مخاطی، (۲) نمونه جمع‌آوری شده باید توسط ظرف‌های فاقد اکسیژن انتقال داده شود تا از نابودی ارگانیسم‌ها جلوگیری شود، و (۳) نمونه‌ها باید

جدول ۱–۲۸. باکتری‌های بیهوازی فاقد اسپور مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
کوکسی‌های گرم مثبت بیهوازی	
آن آئروکوکوس (*Anaerococcus*)	*an* به معنی بدون، *aer* یعنی هوا، *coccus* به معنی دانه یا کوکسی (کوکسی بیهوازی).
آتوپوبیوم (*Atopobium*)	*atopos* به معنی غیرشایع؛ *bios* به معنی حیات.
فاین گلدیا (*Finegoldia*)	به افتخار میکروبیولوژیست آمریکایی S.*Finegold* نامگذاری گردید.
میکروموناس (*Micromonas*)	*micro* به معنی ریز و کوچک، *monas* یعنی سلول (سلول کوچک).
پپتونی فیلوس (*Peptoniphiluus*)	*Peptonum* به معنی پپتون؛ *Philus* به معنی دوست داشتن (دوست دارنده پپتون‌ها، منبع اصلی انرژی).
پپتواسترپتوکوکوس (*Peptostreptococcus*)	*pepto* به معنی پختن یا هضم (استرپتوکوکوس‌های هضم کننده).
شلی فرلا (*Schleiferella*)	به افتخار میکروبیولوژیست آلمانی K.H.*Schelifer* نامگذاری گردید.
باسیل‌های گرم مثبت بیهوازی	
اکتینومایسس (*Actinomyces*)	*aktinos* به معنی شعاعی، *mykes* یعنی قارچ (قارچ‌های شعاعی، اشاره به آرایش شعاعی رشته‌ها در گرانول‌ها).
بیفیدیوباکتریوم (*Bifidobacterium*)	*bifidus* به معنی شکاف، *bakterion* یعنی باسیل کوچک (باسیل دارای یک شکاف کوچک یا باسیل دوشاخه شده).
کوتی باکتریوم	*Cutis* به معنی پوست (باکتری‌های پوست).
یوباکتریوم (*Eubacterium*)	*eu* به معنی خوب یا مفید (یک باسیل مفید).
لاکتوباسیلوس (*Lactobacillus*)	*lacto* به معنی شیر (باسیل شیر، این باکتری به طور عمده از شیر جداسازی می‌شود، محصول متابولیکی اصلی آن در تخمیر اسید لاکتیک است).
موبیلونکوس (*Mobiluncus*)	*mobilis* به معنی قادر به حرکت یا فعال بودن، *uncus* به معنی قلاب (باسیل خمیده و متحرک).
پروپیونی باکتریوم (*Propionibacterium*)	*propionicum* گرفته شده از اسید پروپیونیک (اسید پروپیونیک محصول متابولیکی اصلی تخمیر می باشد).
کوکسی‌های گرم منفی بیهوازی	
ویلونلا (*Veillonella*)	پس از باکتریولوژیست فرانسوی A.Veillon کسی که برای اولین بار انواع گونه‌ها را شناسایی کرد نامگذاری گردید.
باسیل‌های گرم منفی بیهوازی	
باکتروئیدس (*Bacteroides*)	*Bacter* به معنی میله‌ای یا چماقی، *idus* به معنی شکل (باسیلی شکل).
فوزوباکتریوم (*Fusobacterium*)	*fusus* به معنی دوکی شکل، *bakterion* به معنی باسیل کوچک (باسیل کوچک دوکی شکل [Spindle-Shaped])
پورفیروموناس (*Porphyromonas*)	*Porphyreos* به معنی ارغوانی، *monas* به معنی واحد (باسیل‌های دارای پیگمان (رنگدانه).
پرووتلا (*Prevotella*)	پرووتلا پس از میکروبیولوژیست فرانسوی A.R.Prevot که یک پیشگام در میکروب‌شناسی بی‌هوازی بود، نامگذاری گردید.



شکل ۱-۲۸. بیماری‌های مرتبط با کوکسی‌های بیهوازی، *اکتینومایسس*، *پروپیونی باکتریوم* و *موبیلونکوس*. سه مورد عنوان شده باسیل‌های گرم مثبت بی‌هوازی فاقد اسپور می‌باشند.

در محیط‌های مغذی کشت داده شوند و برای یک دوره طولانی (یعنی ۵ تا ۷ روز) انکوبه گردند. علاوه بر این، برخی از گونه‌های استافیلوکوکوس‌ها و استرپتوکوکوس‌ها در کشت اولیه، فقط در محیط بی‌هوازی رشد کرده و ممکن است با کوکسی‌های بی‌هوازی اشتباه گرفته شوند. با این وجود، این ارگانیسم‌ها در شرایط هوازی حاوی ۱۰ درصد دی اکسید کربن (CO_2) رشد می‌کنند، بنابراین آن‌ها را نمی‌توان به عنوان بی‌هوازی تقسیم بندی نمود.

کوکسی‌های بی‌هوازی معمولا به پنی‌سیلین‌ها (Penicillins) و کارباپنم‌ها (Carbapenems) (مثلاً ایمی‌پنم، مروپنم، ارتاپنم) حساس هستند. این باکتری‌ها دارای حساسیت متوسط نسبت به سفالوسپورین‌های وسیع الطیف، کلیندامایسین، اریترومایسین و تتراسایکلین‌ها بوده و نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم می‌باشند (همانند تمام بی‌هوازی‌ها). غالباً در عفونت‌های تک میکروبی، درمان اختصاصی انجام می‌گیرد، با این وجود به علت اینکه اغلب عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم‌ها چند میکروبی می‌باشد، معمولا از درمان وسیع‌الطیف علیه باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی استفاده می‌شود.

جدول ۲-۲۸. باسیل‌های گرم مثبت بیهوازی فاقد اسپور

ارگانیسم	بیماری انسانی
گونه‌های اکتینومایسس	عفونت‌های موضعی دهان، اکتینومایکوز (صورتی، گردنی، توراسیک، شکمی، لنگی و سیستم اعصاب مرکزی).
گونه‌های کوتی باکتریوم (پروپیونی باکتریوم)	آکنه، التهاب کیسه اشکی (Lacrimal Canaliculitis)، عفونت‌های فرصت طلب.
گونه‌های موبیلونکوس	واژینوز باکتریایی، عفونت‌های فرصت طلب.
گونه‌های لاکتوباسیلوس	اندوکاردیت، عفونت‌های فرصت طلب.
گونه‌های یوباکتریوم	عفونت‌های فرصت طلب.
گونه‌های بیفیدوباکتریوم	عفونت‌های فرصت طلب.

باسیل‌های گرم مثبت بی‌هوازی

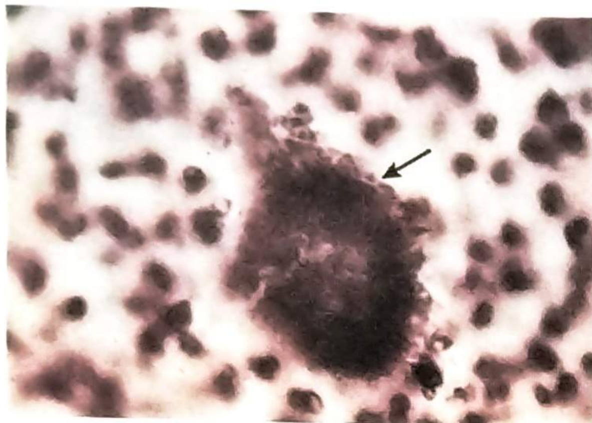
باسیل‌های گرم مثبت فاقد اسپور، مجموعه متنوعی از باکتری‌های بی‌هوازی اختیاری یا بی‌هوازی اجباری هستند که پوست و سطوح مخاطی را کلونیزه می‌کنند (جدول ۲-۲۸، همچنین جدول ۱-۲۸ را ببینید). *اکتینومایسس*، *موبیلونکوس*، *لاکتوباسیلوس*، *کوتی باکتریوم (پروپیونی باکتریوم)*، پاتوژن‌های فرصت طلب کاملا شناخته شده‌ای هستند، در حالی که جنس‌های *بیفیدوباکتریوم* و *یوباکتریوم* می‌توانند از نمونه‌های بالینی جداسازی شوند، اما به ندرت باعث ایجاد بیماری در انسان می‌گردند.

اکتینومایسس

ارگانیسم‌های *اکتینومایسس* باسیل‌های گرم مثبت بی‌هوازی اختیاری یا بی‌هوازی اجباری هستند. آن‌ها



شکل ۲-۲۸. کلونی ماکروسکوپی (سمت چپ) و رنگ آمیزی گرم (سمت راست) اکتینومایسس.



شکل ۳-۲۸. گرانول سولفور جمع‌آوری شده از مجرای سینوسی یک فرد مبتلا به اکتینومایکوز. باسیل‌های نازک رشته‌ای (فلش) در اطراف گرانول خرد شده، مشاهده می‌شوند.

اسید فاست نمی‌باشند (برخلاف شباهت مورفولوژیکی به گونه‌های *نوکاردیا*)، در محیط کشت به آهستگی رشد می‌کنند و تمایل دارند عفونت‌های مزمن با سیر گسترش آهسته ایجاد کنند. این باکتری‌ها در نمونه‌های بالینی یا در محیط کشت ایجاد هایف (Hyphae) یا اشکال فیلامنتی (همانند قارچ‌ها) باریک می‌نمایند (شکل ۲-۲۸). با این وجود، این ارگانیسم‌ها، جزء باکتری‌های حقیقی محسوب می‌شوند زیرا فاقد میتوکندری و غشاء هسته بوده، به صورت تقسیم دوتایی تکثیر می‌یابند و توسط پنی‌سیلین مهار می‌شوند، اما توسط داروهای ضد قارچی مهار نمی‌گردند. تقریبا ۵۰ گونه توصیف شده‌اند و ممکن است در بیماری انسانی نقش داشته باشند، با این وجود احتمالاً بسیاری از ایزوله‌ها قبل از اینکه تکنیک‌های توالی‌یابی ژن و اسپکترومتری جرمی در دسترس باشند به اشتباه شناسایی شده‌اند. در هر صورت شناسایی در سطح جنس معمولاً کافی است.

ارگانیسم‌های *اکتینومایسس* مجرای تنفسی فوقانی، دستگاه گوارشی و مجاری تناسلی زنان را کلونیزه می‌کنند. این باکتری‌ها به طور نرمال بر روی سطح پوست وجود ندارند. این ارگانیسم‌ها پتانسیل بیماریزایی پایینی دارند و تنها زمانیکه سدهای مخاطی طبیعی بدن توسط ضربه، جراحی یا عفونت شکسته می‌شوند، ایجاد بیماری می‌کنند. عفونت‌های ناشی از اکتینومایسس به صورت درون‌زا (Endogenous) هستند. شواهدی از انتشار شخص به شخص و یا بیماری با منشاء خارجی یافت نشده است.

بیماری کلاسیک ایجاد شده توسط اکتینومایسس، اکتینومایکوز (Actinomycosis) (در مطابقت با نظریه اولیه که این ارگانیسم‌ها، قارچ یا میکوز (mycoses) بودند) نامیده می‌شود. اکتینومیکوز به واسطه ایجاد ضایعات گرانولوماتوز مزمن مشخص می‌شود که این ضایعات چرکی می‌گردند و تشکیل آبسه‌هایی می‌دهند که توسط مجاری سینوسی (Sinus tracts) به هم مرتبط می‌باشند. کلونی‌های ماکروسکوپی این ارگانیسم‌ها شبیه دانه‌های شن (Grains of sand) می‌باشند و غالبا در آبسه‌ها و مجاری سینوسی مشاهده می‌شوند. این کلونی‌ها، گرانول‌های سولفور (Sulfur Granules) نامیده می‌شوند، زیرا این کلونی‌ها به رنگ زرد یا نارنجی می‌باشند و در واقع توده‌هایی از ارگانیسم‌های رشته‌ای هستند که توسط فسفات کلسیم (Calcium Phosphate) به هم متصل شده‌اند (شکل ۳-۲۸). نواحی چرکی توسط گرانول‌های فیبروزه احاطه می‌شوند، بنابراین سطح خارجی بافت‌های درگیر، دارای قوام سخت و چوبی می‌باشند.

اغلب عفونت‌های اکتینومایست‌ها صورتی گردنی (Cervicofacial) هستند و در بیمارانی که بهداشت دهانی ضعیفی دارند و یا کسانی که تحت عمل جراحی دندان هستند یا ترومای دندانی دارند، مشاهده می‌شود (شکل ۴-۲۸). در این بیماران *اکتینومایسس‌های* موجود در دهان، به بافت‌های بیمار حمله کرده و فرایند عفونی را شروع می‌کنند. بیماری می‌تواند به صورت یک عفونت حاد و چرکی یا به صورت یک فرایند نسبتا بی درد و با پیشرفت آهسته بروز نماید. وجود بافت متورم همراه با فیبروز و اسکار همچنین ترشح چرک از مجاری سینوسی در نواحی فک



شکل ۴-۲۸. بیمار مبتلا به اکتینومایکوز صورتی ـ گردنی. به ترشح چرک از مجرای سینوسی دقت نمایید.

و گردن، هشداری برای پزشک از لحاظ وجود احتمالی اکتینومایکوز می‌باشد. علایم اکتینومایکوز قفسه سینه (Thoracic Actinomycosis) غیر اختصاصی هستند. در اوایل بیماری ممکن است آبسه‌هایی در بافت ریوی ایجاد شده و سپس بدنبال پیشرفت بیماری به سایر بافت‌های اطراف انتشار یابند. اکتینومایکوز شکمی (Abdominal Actinomycosis) می‌تواند در سراسر شکم منتشر شده و تقریبا تمامی اندام‌ها را درگیر نماید. اکتینومایکوز لگنی (Pelvic Actinomycosis) می‌تواند به صورت واژینیت نسبتا خوش خیم روی دهد یا به طور شایع‌تر می‌تواند یک تخریب بافتی گسترده مانند آبسه‌های لوله‌های تخمدانی یا انسداد رحمی را بوجود آورد (شکل ۵-۲۸، مورد بالینی ۱-۲۸). شایع‌ترین علامت اکتینومایکوز سیستم عصبی مرکزی (Centeral Nervous System Actinomycosis) آبسه مغزی منفرد (Solitary Brain Abscess) است، اما مننژیت، آمپیم ساب دورال و آبسه اپی‌دورال نیز مشاهده می‌شوند. اخیراً عنوان شده است که اکتینومایکوز در بیماران مبتلا به بیماری گرانولوماتوز مزمن به صورت یک بیماری تب‌دار غیراختصاصی (Nonspecifie Febrile Illness) ظاهر می‌شود.

تائید آزمایشگاهی اکتینومایکوز غالبا مشکل است. هنگام جمع‌آوری نمونه‌های بالینی، باید دقت نمود تا این نمونه‌ها با *اکتینومایسس‌هایی* که بخشی از فلور نرمال سطوح مخاطی هستند، آلوده نشوند. اهمیت اکتینومایسس جدا شده از نمونه‌های آلوده نمی‌تواند مشخص شود. از آنجایی که ارگانیسم‌ها در گرانول‌های سولفور

مورد بالینی ۱-۲۸. اکتینومایکوز لگنی

درسال ۲۰۰۶ Qiuerica و همکارانش، تظاهرات کلاسیک اکتینومایکوز لگنی مرتبط با یک وسیله ضد بارداری داخل رحمی (IUD) را توصیف کردند. فرد بیمار یک زن ۴۱ ساله بود که سابقه ۵ ماهه‌ای از درد شکمی و لگنی، کاهش وزن، بیقراری و ترشحات زرد رنگ از واژن را نشان می‌داد. از سال ۱۹۹۴ او از یک IUD استفاده می‌کرده است. که در ژوئن سال ۲۰۰۴ آن را خارج نمود. اسکن توموگرافی کامپیوتری یک توده بزرگ لگنی که لوله‌های تخمدانی را درگیر کرده بود و نیز تعداد زیادی آبسه‌های کبدی را آشکار ساخت. بیوپسی جراحی انجام شد و در کشت اکتینومایسس جداسازی گردید. او تحت دبریدمان جراحی قرار گرفت و به مدت ۱ سال پنی‌سیلین خوراکی دریافت نمود. تیم پزشکی معتقد بود که لگن بیمار در هنگام خارج کردن IUD با اکتینومایسس آلوده شده است. این بررسی ماهیت مزمن بیماری اکتینومایکوز و نیز نیاز به درناژ از طریق جراحی و درمان طولانی مدت با آنتی بیوتیک را نشان می‌دهد.

(Sulfur Granules) تجمع می‌یابند و در بافت‌های درگیر پراکنده می‌باشند و میزان آنها اندک است، بنابراین برای تشخیص آن‌ها باید مقدار زیادی بافت یا چرک جمع‌آوری گردد. اگر گرانول‌های سولفور در مجرای سینوسی یا در بافت شناسایی شوند، گرانول را باید بین دو لام شیشه‌ای خرد نموده و پس از رنگ‌آمیزی، با میکروسکوپ مورد بررسی قرار گیرند. باسیل‌های گرم مثبت، باریک، شاخه شاخه در امتداد پیرامون گرانول‌ها مشاهده می‌شوند (شکل ۳-۲۸ را ببینید). *اکتینومایسس‌ها* سخت رشد (Fastidious) بوده و در شرایط بی‌هوازی به آهستگی رشد می‌کنند و برای جداسازی ارگانیسم‌ها دو هفته یا بیشتر زمان نیاز است. کلونی‌ها سفید رنگ و دارای سطح گنبدی هستند و می‌توانند پس از انکوباسیون به مدت یک هفته یا بیشتر، ناصاف و نامنظم شده و ظاهری شبیه سطح فوقانی یک دندان آسیا (Molar) پیدا می‌کنند (شکل ۶-۲۸). جداسازی *اکتینومایسس* از کشت‌های خون باید به دقت ارزیابی شود زیرا جداسازی اغلب ایزوله‌ها، نشان دهنده باکتریمی موقت و بی‌اهمیت است که منشاء این باکتریمی، مجرای گوارشی (GI) یا اوروفارنکس می‌باشد.

درمان اکتینومایکوز شامل ترکیبی از دو روش تخلیه آبسه موضعی یا دبریدمان جراحی



شکل ۵-۲۸. گونه‌های *اکتینومایسس* می‌توانند سطح خارجی اجسام (مانند وسایل داخل رحمی) را کلونیزه کنند که منجر به ایجاد اکتینومایکوز لگنی می‌گردد.

(Surgical Debridement) بافت‌های درگیر و استفاده طولانی مدت از آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد. اکتینومایسس‌ها به طور یکسان به پنی‌سیلین (Penicillin) (به عنوان آنتی بیوتیک انتخابی (Choice))، کارباپنم‌ها، ماکرولیدها و کلیندامایسین حساس است. بیشتر گونه‌ها به مترونیدازول مقاوم هستند و تتراسایکلین‌ها فعالیت متغیری بر علیه اکتینومایسس‌ها دارند. در بیمارانی که به درمان‌های طولانی مدت پاسخ نمی‌دهند (مثلاً ۴ تا ۱۲ ماه)، احتمال وجود یک کانون سر باز نکرده و محبوس عفونت مطرح می‌گردد. پاسخ بالینی حتی در بیمارانی که از تخریب بافتی وسیع رنج می‌برند، معمولا مطلوب می‌باشد. حفظ بهداشت دهانی مناسب و استفاده از پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی مناسب در هنگام آسیب و سوراخ شدن دهان یا دستگاه گوارش (GI) می‌تواند خطر ایجاد این عفونت‌ها را کاهش دهد.

لاکتوباسیلوس

گونه‌های *لاکتوباسیلوس*، باسیل‌های بی‌هوازی اختیاری یا بی‌هوازی اجباری هستند. آن‌ها به عنوان بخشی از فلور نرمال دهان، معده، روده‌ها و مجرای ادراری تناسلی می‌باشند. ارگانیسم‌ها در بیشترین موارد از نمونه‌های ادرار و کشت‌های خون جداسازی می‌شوند. از آنجایی که لاکتوباسیلوس (*Lactobacillus*) شایع‌ترین ارگانیسم در پیشابراه (Urethra) است، جداسازی آن از کشت ادرار، حتی در زمانیکه تعداد زیادی از ارگانیسم وجود داشته باشد، معمولا نشانه آلودگی نمونه است. علت اینکه



شکل ۶-۲۸. ظاهر دندان آسیایی (Molar Tooth Appearance) *اکتینومایکوز* اسرائیلی بعد از یک هفته انکوباسیون. این مورفولوژی کلونی یادآور این نکته است که این باکتری‌ها معمولا در دهان وجود دارند.

لاکتوباسیل‌ها به ندرت باعث ایجاد عفونت ادراری می‌شوند این است که آن‌ها قادر به رشد در ادرار نیستند. تهاجم به خون در یکی از ۳ حالت زیر رخ می‌دهد: (۱) باکتریمی گذرا (Transient Bacteremia) حاصل از یک منبع ادراری تناسلی (مثلا پس از تولد نوزاد یا روش ژنیکولوژی)، (۲) اندوکاردیت (Endocarditis) (مورد بالینی ۲-۲۸)، و (۳) سپتی سمی فرصت طلب (Opportunistic Septicemia) در بیمار دچار نقص ایمنی. سویه‌های لاکتوباسیلوس به عنوان پروبیوتیک (Probiotics) استفاده می‌شوند و گاهی با عفونت‌های انسانی عمدتاً در بیماران دارای نقص ایمنی (Immunocompromised) مرتبط هستند.

درمان اندوکاردیت و عفونت‌های فرصت طلب دشوار است زیرا لاکتوباسیلوس به ونکومایسین (یک آنتی بیوتیک معمولاً موثر علیه باکتری‌های گرم مثبت) مقاوم هستند و توسط سایر آنتی بیوتیک‌ها مهار می‌شود ولی از بین نمی‌رود. ترکیبی از پنی‌سیلین همراه با یک آمینوگلیکوزید برای فعالیت باکتریسیدالی ضروری است.

موبیلونکوس

اعضاء جنس *موبیلونکوس* باسیل‌های خمیده گرم منفی یا گرم متغیر (Gram–variable) و بی‌هوازی اجباری با

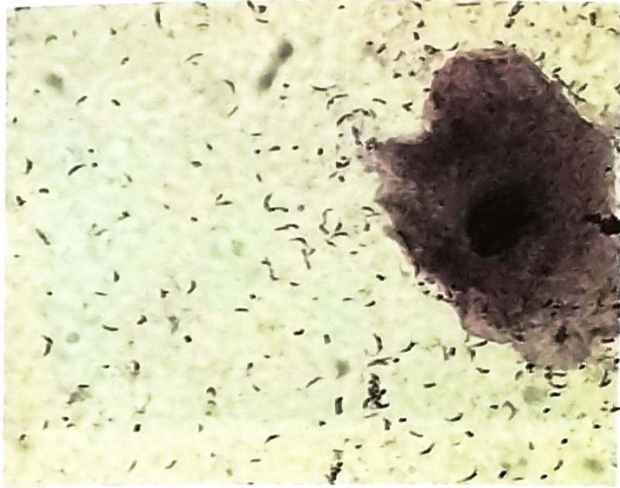
مورد بالینی ۲-۲۸. اندوکاردیت لاکتوباسیلوس

بررسی زیر، یک توصیف کلاسیک از اندوکاردیت ناشی از لاکتوباسیلوس می‌باشد. یک زن ۶۲ ساله به علت فیبریلاسیون آئورت و سابقه دو هفته‌ای از علایم شبه آنفلوانزا در بیمارستان بستری شد. چهار هفته قبل از پذیرش، بیمار بدون انجام پیشگیری دارویی تحت عمل جراحی بر روی دندانش قرار گرفته بود. بیمار در کودکی سابقه‌ای از تب روماتیسمی داشت که منجر به پرولاپس دریچه میترال، برگشت خونی و استفراغ شده بود. در معاینه، بیمار فاقد تب بوده و تاکی کاردی و تاکی پنی خفیفی داشت. در معاینه قلب، مورمور سیستولیک وجود داشت. سه کشت خونی جمع‌آوری شد که در همه آن‌ها لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس رشد نمود. بیمار به صورت ترکیبی با پنی‌سیلین و جنتامایسین به مدت ۶ هفته درمان شد و بهبودی کاملش را بازیافت. این بررسی، ضرورت پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در طی انجام اعمال جراحی دندان در افراد دارای آسیب‌های زمینه‌ای دریچه‌های قلبی و نیز نیاز به درمان آنتی بیوتیکی به صورت ترکیبی جهت درمان موفقیت آمیز عفونت‌های جدی ناشی از لاکتوباسیلوس را نشان می‌دهد.

انتهاهای نوک تیز هستند. علیرغم ظاهرشان در نمونه‌های رنگ آمیزی شده با رنگ گرم (شکل ۷-۲۸)، این باکتری‌ها به عنوان باسیل‌های گرم مثبت طبقه بندی می‌شوند زیرا آن‌ها: (۱) دیواره سلولی گرم مثبت دارند، (۲) اندوتوکسین (Endotoxin) ندارند، و (۳) به ونکومایسین، کلیندامایسین، اریترومایسین و آمپی‌سیلین حساس هستند، اما به کلیستین (Colistin) مقاوم می‌باشند. این ارگانیسم‌ها مشکل پسند و سخت رشد بوده و حتی بر روی محیط‌های غنی شده با سرم اسب یا خرگوش نیز به آهستگی رشد می‌یابند. از بین دو گونه موبیلونکوس، موبیلونکوس کورتیزی (M. curtisii) به ندرت در واژن زنان سالم یافت می‌شود، اما در زنان مبتلا به واژینوز باکتریایی (Bacterial Vaginosis) (واژینیت) به تعداد فراوان وجود دارد. ظاهر میکروسکوپی آن‌ها به عنوان یک شاخص مفید برای این بیماری است، اما نقش دقیق این ارگانیسم‌ها در بیماریزایی واژینوز باکتریال نامشخص است.

کوتی باکتریوم (پروپیونی باکتریوم)

در سال ۲۰۱۶ نام پروپیونی باکتریوم به کوتی



شکل ۷-۲۸. رنگ آمیزی گرم *موبیلونکوس*. سلول‌ها خمیده هستند و دارای انتهاهای نوک تیز (Pointed ends) می‌باشند.

باکتریوم تغییر یافت. هر دو نام بطور معمول در مقالات دیده می‌شوند زیرا شایع‌ترین گونه (کوتی باکتریوم آکنس) باکتری مسئول آکنه و عفونت‌های فرصت‌طلب است (مورد بالینی ۳-۲۸) و هر دو نام در این ویرایش میکروب‌شناسی پزشکی استفاده می‌شود. کوتی باکتریوم‌ها باسیل‌های گرم مثبت و کوچک هستند که غالبا در توده‌ها یا زنجیره‌های

مورد بالینی ۳-۲۸. شانت آلوده به کوتی باکتریوم (پروپیونی باکتریوم)

Chu و همکارانش، سه بیمار مبتلا به عفونت سیستم عصبی مرکزی ناشی از پروپیونی باکتریوم آکنس را گزارش کردند. یک زن ۳۸ ساله مبتلا به هیدروسفال مادرزادی، سابقه یک هفته‌ای از کاهش هوشیاری، سردرد و استفراغ را نشان میداد. او ۵ سال قبل از این علایم، تعداد زیادی شانت بطنی ـ صفاقی داشت. بیمار بدون تب بود و هیچ علامتی از مننژیت وجود نداشت، اما او خواب آلود بود و تنها با تحریکات عمیق، تحریک می‌شد. مایع مغزی نخاعی(CSF) جمع‌آوری شده از شانت، فاقد اریتروسیت بود اما ۵۵ عدد WBC داشت، سطوح پروتئین بالا بود و گلوکز به طور جزئی پایین بود. در رنگ آمیزی گرم، باسیل‌های گرم مثبت و پلی مورف مشاهده شد و در کشت بیهوازی CSF، پروپیونی باکتریوم آکنس رشد یافت. پس از ۱ هفته درمان با پنی‌سیلین دوز بالا، CSF در رنگ آمیزی گرم و کشت مثبت باقی ماند. بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و همه مواد خارجی را حذف کردند. بیمار مجددا به مدت ۱۰ هفته با پنی‌سیلین درمان شد. این بررسی ماهیت مزمن و تقریبا بدون علامت این بیماری و نیاز به حذف شانت و دیگر اجسام خارجی و نیز نیاز به درمان طولانی مدت را نشان می‌دهد.



شکل ۸-۲۸. رنگ آمیزی گرم کوتی باکتریوم *(پروپیونی باکتریوم)* در کشت خون.

کوتاه آرایش می‌یابند (شکل ۸-۲۸). آن‌ها معمولا بر روی پوست (برخلاف *اکتینومایسس*)، ملتحمه چشم، گوش خارجی و در اوروفارنکس و مجرای تناسلی زنان یافت می‌شوند. همچنین کوتی باکتریوم معمولاً از کشت‌های خونی جداسازی می‌شود، اما این یافته معمولاً نشان دهنده آلودگی نمونه باکتری‌های روی سطح پوست در محل خونگیری می‌باشد.

نقش اصلی *کوتی باکتریوم آکنس* در ایجاد آکنه تحریک پاسخ التهابی است. تولید پپتیدهای با وزن مولکولی پایین توسط باکتری‌های ساکن در فولیکول‌های سباسه، سبب جذب لکوسیت‌ها می‌گردد. باکتری‌ها فاگوسیت می‌شوند و بعد از آزادسازی آنزیم‌های هیدرولیتیک توسط باکتری (لیپازها (Lipases)، پروتئازها (Proteases)، نورآمینیداز (Neuraminidase) و هیالورونیداز (Hyaluronidase)) پاسخ التهابی موضعی تحریک می‌شود.

کوتی باکتریوم می‌تواند روی اغلب محیطهای معمول رشد یابد، اگرچه ممکن است جهت مشاهده رشد به ۲ تا ۵ روز زمان نیاز باشد. هنگام جمع‌آوری نمونه باید دقت نمود تا نمونه‌ها با ارگانیسم‌های نرمال موجود در پوست آلوده نشود. همچنین اهمیت یک ایزوله جداسازی شده باید با توجه به علایم بالینی تفسیر شود (وجود کتتر یا سایر اجسام خارجی که می‌توانند به عنوان یک کانون برای این پاتوژن‌های فرصت طلب عمل نمایند).

آکنه (Acne) ارتباطی با کارآیی پاکیزگی پوست ندارد، زیرا ضایعات در داخل فولیکول‌های سباسه ایجاد می‌شوند. به همین دلیل، آکنه عمدتا از طریق استفاده موضعی از بنزوئیل پروکسید [Benzoyl Peroxide] و آنتی بیوتیک‌ها مهار می‌شود. آنتی بیوتیک‌هایی از قبیل اریترومایسین و کلیندامایسین جهت درمان موثر می‌باشند.

بیفیدوباکتریوم و یوباکتریوم

گونه‌های *بیفیدوباکتریوم* (*Bifidobacterium*) و *یوباکتریوم* (*Eubacterium*) معمولا در اوروفارنکس، روده بزرگ و واژن یافت می‌شوند. این باکتری‌ها می‌توانند از نمونه‌های بالینی جداسازی شوند اما پتانسیل بیماریزایی خیلی پایینی دارند و معمولا جداسازی آن‌ها به عنوان آلودگی‌های بی اهمیت از نظر بالینی در نظر گرفته می‌شود. تائید نقش اتیولوژیک این باکتری‌ها در عفونت، نیازمند جداسازی مکرر تعداد زیادی ارگانیسم در نمونه‌های متعدد و عدم وجود دیگر ارگانیسم‌های بیماریزا می‌باشد.

کوکسی‌های گرم منفی بی‌هوازی

کوکسی‌های گرم منفی بی‌هوازی به استثناء موقعی که به عنوان آلوده‌کننده‌ها وجود دارند به ندرت از نمونه‌های بالینی جدا می‌شوند. اعضاء جنس *ویلونلا* بی‌هوازی‌های غالب در اوروفازنکس می‌باشند اما آنها کمتر از ۱ درصد کل بی‌هوازی‌های جدا شده از نمونه‌های بالینی را تشکیل می‌دهند. سایر کوکسی‌های بی‌هوازی به ندرت جدا شده‌اند.

باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی

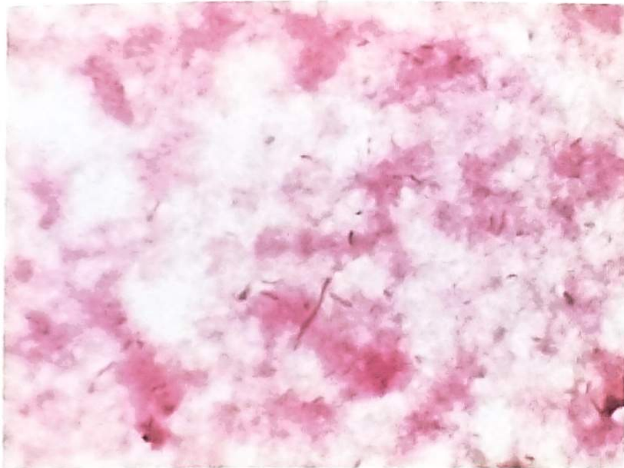
مهمترین باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی در جنس‌های *باکتروئیدیس* (*Bacteroides*)، *فوزوباکتریوم* (*Fusobacterium*)، پورفیروموناس (*Porphyromonas*)، و پرووتلا (*Prevotella*) می‌باشند (جدول ۱-۲۸ را ببینید). این بی‌هوازی‌ها روی اغلب سطوح مخاطی باکتری‌های غالب هستند و تعداد آن‌ها ۱۰ تا ۱۰۰۰ برابر باکتری‌های هوازی است. علیرغم تعداد زیاد و تنوع این باکتری‌ها، اکثر عفونت‌ها توسط تعداد اندکی از گونه‌ها ایجاد می‌گردند (جدول ۳-۲۸).

جنس *باکتروئیدس* از بیش از ۱۰۰ گونه و زیرگونه تشکیل شده است و *باکتروئیدس فراژیلیس* مهمترین

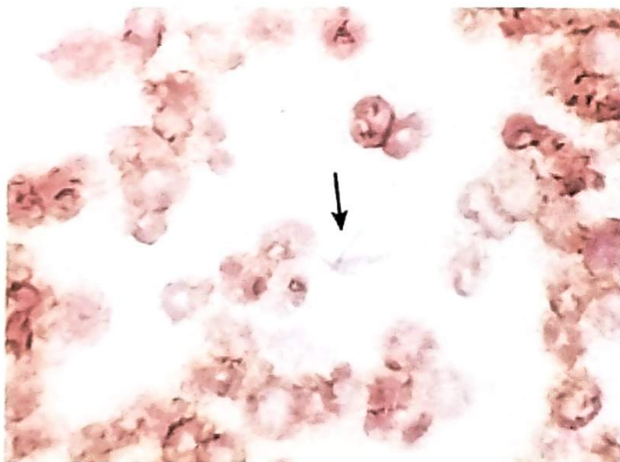
جدول ۳-۲۸. باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی شایع مسئول بیماری انسانی

عفونت	باکتری
سر و گردن	باکتروئیدس اورئولیتیکوس
	فوزوباکتریوم نوکلئاتوم
	فوزوباکتریوم نکروفوروم
	پورفیروموناس آسکارولیتیکا
	پورفیروموناس ژنژیوالیس
	پرووتلا اینترمدیا
	پرووتلا ملانینوژنیکا
داخل شکمی	باکتروئیدس فراژیلیس
	باکتروئیدس تتایوتائومیکرون
	پرووتلا ملانینوژنیکا
تناسلی	باکتروئیدس فراژیلیس
	پرووتلا بیویا
	پرووتلا دیسینس
پوست و بافت نرم	باکتروئیدس فراژیلیس
باکتریمی	باکتروئیدس فراژیلیس
	باکتروئیدس تتایوتائومیکرون
	گونه‌های فوزوباکتریوم

عضو این جنس می‌باشد. ویژگی شایع اغلب گونه‌های جنس باکتروئیدس آن است که رشد آنها توسط صفرا (Bile) تحریک می‌شود. باکتروئیدس فراژیلیس از نظر اندازه و شکل پلئومورف بوده و شبیه جمعیت مخلوطی از ارگانیسم‌ها که به صورت تصادفی در رنگ آمیزی گرم مورد آزمایش قرار می‌گیرند، می‌باشد (شکل ۹-۲۸). سایر باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی می‌توانند بسیار کوچک (مانند *پورفیروموناس*، *پرووتلا*) یا خیلی کشیده (مانند فوزوباکتریوم، شکل ۱۰-۲۸) باشند. اغلب باسیل‌های بی‌هوازی‌های گرم منفی در رنگ آمیزی گرم ضعیف رنگ می‌گیرند، بنابراین نمونه‌های رنگ آمیزی شده باید به دقت آزمایش شوند. اگرچه *باکتروئیدس فراژیلیس* در محیط کشت سریع رشد می‌کنند، اما سایر باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی سخت رشد بوده و کشت‌ها باید برای مدت ۳ روز یا بیشتر انکوبه شوند تا بتوان باکتری‌ها را شناسایی نمود.



شکل ۹-۲۸. *باکتروئیدس فراژیلیس* ارگانیسم‌ها به صورت باسیل‌های گرم منفی و پلئومورف کم رنگ مشاهده می‌شوند.



شکل ۱۰-۲۸. *فوزوباکتریوم نوکلئاتوم*. ارگانیسم‌ها نازک، کم‌رنگ و بلند با انتهاهای نوک تیز می‌باشند (مثلاً فوزیفورم).

فیزیولوژی و ساختار

باکتروئیدس دارای ساختار دیواره سلولی تیپیک گرم منفی بوده که می‌تواند به وسیله کپسول پلی ساکاریدی (Polysaccharide Capsule) احاطه شود. ترکیب اصلی دیواره سلولی لیپوپلی ساکارید (LPS) سطحی است. برخلاف ملکول‌های LPS موجود در فوزوباکتریوم و باسیل‌های گرم منفی هوازی، LPS *باکتروئیدس*، فعالیت اندوتوکسینی (Endotoxin Activity) نداشته یا فعالیت بسیار ضعیفی دارد. این بدان دلیل است که ترکیب لیپید A (Lipid A) در LPS فاقد گروه‌های فسفات (Phosphate Groups) روی انتهای گلوکز آمین (Glucosamine) است و تعداد اسیدهای چرب متصل به قندهای آمینی کاهش

یافته است که هر دو فاکتور با کاهش فعالیت اندوتوکسینی (Endotoxin Activity) مرتبط می‌باشند.

بیماریزایی و ایمنی

باکتروئیدس فراژیلیس و سایر گونه‌های *باکتروئیدس* و *پورفیروموناس ژنژیوالیس* می‌توانند به وسیله اجزاء فیمبریه به سلول‌های اپی‌تلیال و ملکول‌های خارج سلولی (مانند فیبرینوژن، فیبرونکتین، لاکتوفرین) اتصال یابند. همچنین، فیمبریه (Fimbriae) *پورفیروموناس ژنژیوالیس* برای بیان سایتوکین‌های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا و اینترلوکین یک بتا (IL-1β) مهم می‌باشد. سویه‌های *باکتروئیدس فراژیلیس* (*B. fragilis*) و *پرووتلا ملانینوژنیکا* (*Prevotella melaninogenica*) می‌توانند نسبت به سایر بی‌هوازی‌ها، به طور موثری به سطوح صفاقی متصل شوند، زیرا سطح آن‌ها با کپسول پلی ساکاریدی پوشیده شده است. این کپسول همانند سایر کپسول‌های باکتریایی ضدفاگوسیتوز نیز است و فاکتور بیماریزایی مهمی در *باکتروئیدس فراژیلیس* محسوب می‌شود. اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (مانند اسید سوکسینیک (Succinic Acid)) که در طی متابولیسم بی‌هوازی تولید می‌شوند، از عمل فاگوسیتوز و کشته شدن داخل سلولی ممانعت بعمل می‌آورند. سرانجام، پروتئازها (Proteases) که توسط بعضی از گونه‌های *پورفیروموناس* و *پرووتلا* تولید می‌شوند، سبب تخریب ایمنوگلوبولین‌ها می‌گردند.

معمولا باکتری‌های بی‌هوازی که قادر به ایجاد بیماری هستند، می‌توانند وجود اکسیژن را تحمل کنند. کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز که به ترتیب سبب غیر فعال شدن پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های آزاد سوپر اکسید (O_2^-) می‌شوند، در تعداد زیادی از سویه‌های بیماریزا وجود دارند.

سویه‌های انتروتوکسیژنیک (Enterotoxigenic) *باکتروئیدس فراژیلیس* که ایجاد بیماری اسهال می‌کنند، تولید یک توکسین متالوپروتئاز روی حساس به حرارت (توکسین *باکتروئیدس فراژیلیس*[1]) می‌نمایند. این توکسین سبب تغییرات مورفولوژیک در اپیتلیوم روده‌ای از طریق نوآرایی F– اکتین (F−actin Rearrangment) می‌شود که منجر به تحریک ترشح کلرید (Chloride) و از دست رفتن مایعات می‌گردد. همچنین این انتروتوکسین سبب تحریک ترشح IL-8 توسط سلول‌های اپتلیال روده‌ای شده و بنابراین در صدمات التهابی به اپی تلیوم دخیل می‌باشد.

اپیدمیولوژی

همانطور که گفته شد، بی‌هوازی‌ها به تعداد زیادی در بدن انسان کلونیزه می‌شوند. نقش‌های متعدد مهم آن‌ها در این مکان‌ها شامل حفظ فلور باکتریایی ساکن، ممانعت از کلونیزه شدن ارگانیسم‌های بیماریزا از منابع برون‌زا (Exogenous)، کمک به هضم غذا و تحریک ایمنی میزبان می‌باشد. این ارگانیسم‌های محافظت کننده طبیعی، هنگامی که از جایگاه درون‌زا به سمت مناطقی که در حالت نرمال استریل هستند جابجا شوند، باعث بیماری می‌شوند. بنابراین ارگانیسم‌های شناخته شده به عنوان فلور طبیعی می‌توانند توسط ضربه یا بیماری از سطوح مخاطی که به طور نرمال در آنجا کلونیزه شده‌اند به بافت‌ها یا مایعات استریل انتشار یابند.

همانطور که انتظار می‌رود این عفونت‌های اندوژن توسط وجود ارگانیسم‌های چند میکروبی مختلط تشخیص داده می‌شوند. با این وجود، مهم است بدانیم که مخلوط ارگانیسم‌های موجود در سطوح مخاطی افراد سالم با ارگانیسم‌هایی که در بافت‌های مبتلا به بیماری وجود دارند، متفاوت می‌باشد. مطالعات جمعیت میکروبی یا میکروبیوم (Microbiome) سطوح مخاطی سالم، مخلوط کمپلکسی از بسیاری گونه‌های باکتریایی را نشان داده است. در حالت بیماری ترکیب میکروبی کمتر دچار تغییر می‌شود (یعنی گونه‌های کمتری وجود دارند) و ارگانیسم‌های با اهمیت‌تر از نظر بالینی غالب می‌باشند. برای مثال، باکتروئیدس فراژیلیس به طور شایعی مرتبط با پلوروپنومونی، عفونت‌های داخل شکمی و تناسلی می‌باشد. با این وجود، این ارگانیسم کمتر از ۱ درصد فلور کولون را تشکیل می‌دهد و به ندرت از اوروفارنکس یا مجرای تناسلی افراد سالم جدا می‌شود، مگر اینکه از تکنیک‌های بسیار انتخابی استفاده شوند.

بیماری‌های بالینی

عفونت‌های مجرای تنفسی

نزدیک به نیمی از عفونت‌های مزمن سینوس‌ها، گوش‌ها و تقریباً همه عفونت‌های دندانی شامل مخلوطی از بی‌هوازی‌های گرم منفی هستند و پرووتلا (*Prevotella*)،

1- Heat-labile Zinc Methalloprotease Toxin (*B. fragilis* toxin)

پورفیروموناس (*Porphyromonas*)، فوزوباکتریوم (*Fusobacterium*) و باکتروئیدس‌های غیر فراژیلیس (non–*fragilis Bacteroides*) به طور شایع‌تر جدا می‌شوند. بی‌هوازی‌ها کمتر با عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی در ارتباط هستند، مگر آنکه سابقه‌ای از آسپیراسیون ترشحات دهانی وجود داشته باشد.

آبسه مغزی

عفونت‌های بی‌هوازی مغز به طور تیپیک با سابقه‌ای از سینوزیت یا اوتیت مزمن مرتبط می‌باشد. چنین سابقه‌ای توسط شواهد رادیولوژی مربوط به مغز تأیید می‌شود. یک عامل غیر شایع جهت بروز چنین عفونت‌هایی مربوط به انتشار باکتریمی از منبع ریوی می‌باشد. در این مورد، آبسه‌های متعددی وجود دارند. شایع‌ترین بی‌هوازی‌ها در چنین عفونت‌های چند میکروبی شامل گونه‌های پرووتلا (*Prevotella*)، پروفیروموناس (*Porphyromonas*) و فوزوباکتریوم (*Fusobacterium*) (همچنین پپتواسترپتوکوکوس (*Peptostreptococcus*) و دیگر کوکوسی‌های بی‌هوازی و هوازی) می‌باشند.

عفونت‌های داخل شکمی

علی‌رغم جمعیت متنوعی از باکتری‌ها که مجرای گوارشی (GI) را کلونیزه می‌کنند، نسبتاً تعداد کمی از گونه‌ها در ارتباط با عفونت‌های داخل شکمی می‌باشند. در واقع بی‌هوازی‌ها از همه این عفونت جدا شده‌اند و *باکتروئیدس فراژیلیس* شایع‌ترین ارگانیسم می‌باشد (شکل ۱۱–۲۸). دیگر بی‌هوازی‌های مهم شامل باکتروئیدس تتایوتائومیکرون (*B. thetaiotaomicron*) و پرووتلا ملانینوژنیکا (*P. melaninogenica*) و همینطور کوکسی‌های گرم مثبت هوازی و بی‌هوازی می‌باشند.

عفونت‌های دستگاه تناسلی زنان

مخلوطی از بی‌هوازی‌ها اغلب مسئول ایجاد عفونت در مجرای تناسلی زنان هستند (مثلا بیماری‌های التهابی لگن، آبسه‌ها، اندومتریت، عفونت‌های زخم جراحی). گرچه انواعی از بی‌هوازی‌ها می‌توانند از بیماران دارای این عفونت‌ها جدا شوند، اما پرووتلا بیویا (*P. bivia*) و پرووتلا دیسینس (*P. disiens*) مهمترین ارگانیسم‌ها هستند و عمدتاً

مورد بالینی ۴-۲۸. فاسیت نکروز دهنده رتروپریتوئنال

Pryor و همکارانش، بیماری بدحال با فاسیت چندمیکروبی را شرح می‌دهند. مردی ۳۸ ساله با سابقه ۱۰ سال عفونت با HIV تحت برداشت هموروئید قرار گرفته بود. در طول ۵ روز بعد، درد ران و باسن در او در حال گسترش بود. ضربان قلب او ۱۲۰ ضربه در دقیقه، فشار خونش ۱۲۰/۶۰ میلی متر جیوه، ضربان تنفس او ۲۲ تنفس در دقیقه و دمای بدنش ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد بود. معاینه پزشکی افزایش اریتما در اطراف محل جراحی، پهلو، ران و اطراف شکم را نشان می‌داد. گاز در بافت مناطق اریتما مشاهده می‌شد که به اطراف سینه در حال گسترش بود. از بافت نکروزه ترشحات قهوه‌ای با بوی بد یافت شد. جراحی‌های متعدد برای بریدن بافت درگیرشده لازم بود. در کشت که در حین جراحی به دست آمده بود، مخلوطی از میکروارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی رشد کرد که اشریشیاکلی، استرپتوکوکوس بتا همولیتیک و *باکتروئیدس فراژیلیس* غالب بودند. این مورد بالینی عوارض بالقوه جراحی رکتال شامل تخریب شدید بافت، علت چندمیکروبی با *باکتروئیدس فراژیلیس* به عنوان یک ارگانیسم برجسته و نکروزدهنده بافت با گاز و بوی بد را شرح می‌دهد.

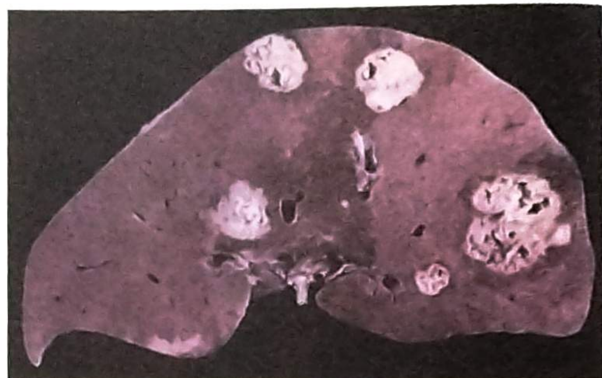
باکتروئیدس فراژیلیس مسئول تشکیل آبسه می‌باشد.

عفونت‌های پوست و بافت نرم

گرچه باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی جزء فلور نرمال پوست نیستند (برخلاف ارگانیسم‌های *پپتواسترپتوکوکوس* و کوتی باکتریوم *(پروپیونی باکتریوم)*، آن‌ها می‌توانند از طریق گزش و یا از طریق آلودگی سطح ضربه دیده، وارد بدن شوند. در بعضی موارد ممکن است ارگانیسم‌ها به سادگی کلونیزه شده و یک زخم را بدون ایجاد بیماری به وجود آورند، در سایر موارد کلونیزاسیون ممکن است سریعا به یک بیماری تهدیدکننده حیات مانند میونکروز پیشرفت کند (شکل ۱۲–۲۸). باکتروئیدس فراژیلیس ارگانیسمی است که عمدتاً با این بیماری مهم در ارتباط می‌باشد (مورد بالینی ۴–۲۸).

باکتریمی

زمانی باکتری‌های بی‌هوازی عامل بیش از ۲۰ درصد همه موارد باکتریمی با اهمیت از نظر بالینی بودند،



شکل ۱۱-۲۸. آبسه کبدی ناشی از *باکتروئیدس فراژیلیس*.

اما این ارگانیسم‌ها امروزه عامل کمتر از ۵ درصد چنین عفونت‌هایی هستند. این کاهش شیوع بیماری به طور کامل مشخص نگردیده است، ولی احتمالا می‌توان آن را به استفاده گسترده از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف دارای فعالیت ضد بی‌هوازی نسبت داد. باکتروئیدس فراژیلیس (*B. fragilis*) بی‌هوازی است که به طور شایع از کشت‌های خون جدا می‌شود.

گاستروانتریت

سویه‌های تولید کننده انتروتوکسین (Enterotoxin–producing) باکتروئیدس فراژیلیس می‌توانند منجر به اسهال آبکی خود محدود شونده شوند. اکثر این عفونت‌ها در کودکان کمتر از ۵ سال مشاهده شده است، اگرچه بیماری در بالغین هم گزارش شده است.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

آزمایش میکروسکوپی نمونه‌های بیماران مشکوک به عفونت‌های بی‌هوازی، می‌تواند مفید باشد. گرچه ممکن است باکتری‌ها به طور ضعیف و نامنظم رنگ بگیرند ولی مشاهده باسیل‌های گرم منفی چندشکلی می‌تواند اطلاعات اولیه مفیدی را فراهم کند.

کشت

نمونه‌ها باید در یک سیستم فاقد اکسیژن جمع‌آوری و به آزمایشگاه انتقال داده شوند و سریعا در محیط اختصاصی برای به دست آوردن بی‌هوازی‌ها تلقیح شده و در شرایط



شکل ۱۲-۲۸. عفونت چند میکروبی سینرژیستیک که شامل *باکتروئیدس فراژیلیس* و سایر بی‌هوازی‌ها می‌باشد. عفونت در کیسه بیضه شروع و به سرعت به سمت بالا تنه و پایین ران‌ها پخش می‌شود و موجب میونکروزیس گسترده می‌گردد.

بی‌هوازی انکوبه شوند. به علت اینکه بیشتر عفونت‌های بی‌هوازی درون زا (Endogenous) هستند، جمع‌آوری نمونه‌ها مهم می‌باشد، به طوریکه باید احتیاط نمود که نمونه‌ها با جمعیت نرمال باکتریایی موجود در سطح مخاطی مجاور آلوده نشود. نمونه‌ها باید در محیط مرطوب نگهداری شوند، چرا که خشکی باعث کاهش قابل توجه جمعیت باکتریایی می‌گردد.

اغلب *باکتروئیدس‌ها* رشد سریعی داشته و باید در طی ۲ روز شناسایی شوند، با این وجود جداسازی سایر باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی ممکن است به انکوباسیون طولانی‌تری نیاز داشته باشند. علاوه بر این، بعضی مواقع جداسازی همه باکتری‌های مهم بالینی مشکل است زیرا ارگانیسم‌های مختلفی در عفونت‌های چند میکروبی وجود دارند. استفاده از محیط‌های انتخابی از قبیل محیط‌های غنی شده با صفرا (Bile)، جداسازی اکثر بی‌هوازی‌های مهم را آسان می‌کند (شکل ۱۳-۲۸).

تشخیص باکتریایی

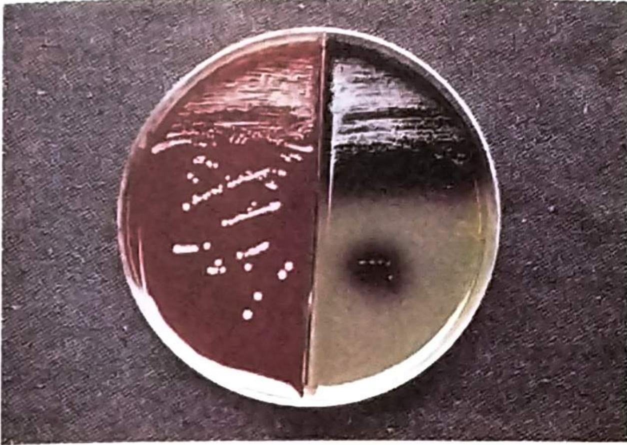
اگرچه شناسایی بی‌هوازی‌های گرم منفی به طور رایج به وسیله تست‌های بیوشیمیایی انجام می‌شده است، اما گسترش گونه‌های جدیداً شناخته شده، این روش را غیرقابل اعتماد نموده است. آنالیز توالی ژن‌های اختصاصی گونه (مثلاً ژن 16S ribosomal RNA) یک روش قابل اعتماد اما زمانبر و پرهزینه می‌باشد. اخیراً روش‌های

پروتئومیک (Proteomic) (یعنی اسپکترومتری جرمی (Mass Spectrometry) جهت آنالیز طیفی پروفایل‌های پروتئین اختصاصی گونه) برای شناسایی ارگانیسم مورد استفاده قرار گرفته است و روش تشخیص انتخابی (Choice) است.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان آنتی بیوتیکی به همراه مداخله جراحی، مهمترین روش برای درمان عفونت‌های بی‌هوازی بسیار شدید به حساب می‌آید. به طور واقع بتالاکتامازها تقریبا توسط همه گروه *باکتروئیدس فراژیلیس*، بسیاری از گونه‌های *پرووتلا*، *پورفیروموناس* و بعضی از ایزوله‌های *فوزوباکتریوم* تولید می‌شوند. این آنزیم سبب مقاومت باکتری‌ها به پنی‌سیلین و بسیاری از سفالوسپورین‌ها می‌گردد. مقاومت به کلیندامایسین در باکتروئیدس‌ها شایع است و مرتبط با پلاسمید می‌باشد. مترونیدازول (Metronidazole) و کارباپنم‌ها (Carbapenems) (مثلا ایمی‌پنم و مروپنم) و بتالاکتام‌های همراه با مهار کننده‌های بتالاکتاماز (β-lactam-β-lactamase Inhibitors) (مثلا پیپراسیلین – تازوباکتام) آنتی‌بیوتیک‌هایی با بهترین فعالیت علیه باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی هستند.

از آنجایی که گونه‌های *باکتروئیدس* قسمت مهمی از فلور میکروبی نرمال را تشکیل می‌دهند و به علت اینکه عفونت‌ها در نتیجه انتشار درون‌زا ارگانیسم‌ها ایجاد می‌شوند، کنترل بیماری عملاً غیرممکن است. مهم است



شکل ۱۳-۲۸. رشد *باکتروئیدس فراژیلیس* بر روی محیط باکتروئیدس بایل اسکولین آگار (Bile-esculin Agar)، رشد بیشتر باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی توسط صفرا و جنتامایسین موجود در این محیط مهار می‌شود، در صورتی که رشد ارگانیسم‌های گروه *باکتروئیدس فراژیلیس* توسط املاح صفراوی تحریک می‌گردد. گروه *باکتروئیدس فراژیلیس* به جنتامایسین (Gentamicin) موجود در این محیط مقاوم بوده و قادرند اسکولین (Esculin) را هیدرولیز نمایند که نتیجه آن تشکیل رسوب سیاه رنگ می‌باشد.

بدانیم که تخریب سدهای طبیعی اطراف سطوح مخاطی توسط روش‌های جراحی یا تشخیصی، می‌تواند زمینه را برای ورود این ارگانیسم‌ها به مناطقی که به طور نرمال استریل هستند، فراهم نماید. اگر این سدها مورد حمله قرار گیرند درمان پیشگیری کننده با آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است لازم باشد.

مطالعه موردی ۱ و سوال‌ها

یک مرد ۴۱ ساله جهت درمان یک زخم مزمن در فک خود که به بیرون سرباز کرده بود، در بیمارستان دانشگاه پذیرش شد. بیمار سه ماه قبل تعداد زیادی از دندان‌های خود را کشیده بود و در زمان پذیرش، بهداشت دهانی ضعیف و نفس بدبویی داشت. ندول‌های پوستی متعددی روی دندان‌های پوسیده را پوشانده بود و بعضی از ندول‌ها پاره شده بودند. ماده تخلیه شده حاوی مایع سرمی ـ خونی با گرانول‌های سخت و کوچک بود.

۱. تشخیص اکتینومایکوز مورد نظر است. شما جهت تأیید این تشخیص، چگونه نمونه برداری کرده و انتقال میدهید؟ کدام تست‌های تشخیصی را باید انجام دهیم؟

۲. اپیدمیولوژی اکتینومایکوز را توضیح دهید؟ فاکتورهای خطر این بیماری کدامند؟

۳. کدام بیماری‌ها توسط کوتی باکتریوم (پروپیونی باکتریوم) ایجاد می‌شوند؟ شایع‌ترین مخزن این ارگانیسم چیست؟

مطالعه موردی ۲ و سوال‌ها

یک مرد ۶۵ ساله به بخش اورژانس یک بیمارستان محلی منتقل گردید. او به طور حاد دردهای شکمی و درجه حرارت ۴۰ درجه سانتی‌گراد را نشان داد. به علت اینکه بیمار مشکوک به التهاب آپاندیس بود، به اتاق جراحی انتقال گردید. در لاپاروتومی، پارگی آپاندیس که توسط تقریبا ۲۰ میلی لیتر از چرک بدبو احاطه شده بود، مشخص گردید. چرک تخلیه گردید و جهت کشت باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی به آزمایشگاه ارسال شد. بعد از عمل، برای بیمار درمان آنتی بیوتیکی شروع گردید. در رنگ آمیزی گرم از نمونه، مخلوطی از ارگانیسم‌های چند میکروبی مشاهده شد و کشت برای باکتروئیدس فراژیلیس، اشریشیاکلی و انتروکوکوس فکالیس مثبت گردید.

۴. کدام میکروارگانیسم‌ها سبب آبسه می‌شوند؟ چه فاکتورهای ویرولانسی منجر به ایجاد آبسه می‌شوند؟

۵. باکتروئیدس فراژیلیس در چه قسمت‌هایی از بدن عامل عفونت می‌باشند؟

۶. چه آنتی بیوتیکی برای درمان عفونت چند میکروبی باید انتخاب شوند؟

۷. از سایر باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی کدامیک عوامل مهم بیماریزا در انسان می‌باشند؟

پاسخ‌ها

۱. تأیید تشخیص اکتینومایکوز مشکل است. نمونه‌ها باید به دور از آلودگی دهانی جمع‌آوری گردند، زیرا اکتینومایسس بخشی از فلور نرمالِ اوروفارنژیال می‌باشد. علاوه براین، ارگانیسم‌های نسبتاً اندکی ممکن است در نمونه وجود داشته باشند زیرا این یک عفونت مزمن می‌باشد و کشت ممکن است نیاز به انکوباسیون به مدت یک هفته یا بیشتر می‌باشند. به این دلایل، بسیاری از تشخیص‌های اکتینومایکوز مورد تأیید نمی‌باشند. گرانول‌های موجود در نمونه‌ها (تحت عنوان گرانول‌های سولفور نامیده می‌شوند) باید خرد شده و به صورت میکروسکوپی بررسی شوند. باسیل‌های گرم مثبت قرار گرفته در رسوبات معدنی بی‌شکل باید مشاهده شوند.

۲. اکتینومایسس اوروفارنکس، مجرای گوارشی و واژن را کلونیزه می‌نماید. عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم‌ها معمولاً مزمن بوده، پس از ضربه به مخاطی که ارگانیسم در آنجا کلونیزه شده، ارگانیسم‌ها به آهستگی به بافت‌های عمقی پیشرفت می‌نمایند. عفونت از طریق گسترش زخم‌های گرانولوماتوز مزمن که چرکی بوده و تشکیل آبسه‌هایی می‌دهند که از طریق مجاری سینوسی به هم متصل شده‌اند، شناسایی می‌گردد. اکتینومایکوز لگنی عمدتاً مرتبط با وجود دستگاههای درون رحمی می‌باشد. بهداشت دهانی ضعیف بیمار آن را مستعد اکتینومایکوز صورتی-گردنی می‌نماید.

۳. پروپیونی باکتریوم آکنس عامل آکنه و عفونت‌های فرصت‌طلب در بیماران دارای دستگاههای مصنوعی یا ابزارهای درون عروقی، می‌باشد. پروپیونی باکتریوم پروپیونیکوس سبب کانالیکولیت لاکریمال (التهاب مجرای اشکی) و آبسه‌ها می‌گردد. هر دو ارگانیسم سطح پوست و غشاءهای مخاطی را کلونیزه می‌نمایند.

۴. در این مورد بالینی تشکیل آبسه به احتمال زیاد توسط باکتروئیدس فراژیلیس انجام می‌شود. کپسول پلی‌ساکاریدی مهاجرت لکوسیتی و تشکیل آبسه را تحریک می‌نماید.

۵. باکتروئیدس فراژیلیس در تعداد نسبتا کمی، کولون را کلونیزه می‌نماید. با این وجود، این ارگانیسم بسیار بیماریزا بوده و در بسیاری از بخش‌های بدن شامل ریه‌ها (آبسه ریوی)، سیستم عصبی مرکزی (آبسه مغزی)، شکم (آبسه داخل شکمی)، مجرای ادراری تناسلی (آبسه ریوی)، مجرای گوارشی (گاستروانتریت)، سیستم قلبی عروقی (ترومبوفلبیت، سپتی سمی) و بافت‌های نرم (میونکروز)، ایجاد بیماری می‌نماید.

۶. مترونیدازول به طور یکسانی علیه باکتروئیدس فعال بوده و کارباپنم‌ها (مانند ایمی‌پنم، مروپنم) علیه اغلب سویه‌ها فعال می‌باشند. اشریشیاکلی معمولاً به کارباپنم‌ها و سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف حساس می‌باشد. درمان عفونت‌های انتروکوکی شدید نیاز به استفاده از آنتی‌بیوتیک مؤثر علیه دیواره سلولی (مثلاً بتالاکتام، ونکومایسین) به همراه یک آمینوگلیکوزید می‌باشد.

۷. دیگر باسیل‌های گرم منفی مرتبط با بیماری انسانی شامل پرووتلا، پورفیروموناس و فوزوباکتریوم می‌باشند.

فصل

۲۹ ترپونما، بورلیا و لپتوسپیرا

مرد همجنس‌باز ۲۳ ساله‌ای با زخمی دردناک روی بدنه آلت تناسلی خود به بخش اورژانس مراجعه کرده بود. سیفلیس اولیه مورد ظن قرار گرفت و سپس با استفاده از تست‌های سرولوژی تأیید شد. کمتر دانشجویی است که با بیماری‌های ایجاد شونده توسط اسپیروکت‌های مورد بحث در این بخش یعنی سیفلیس، بیماری لایم، تب راجعه و لپتوسپیروز، آشنا نباشد.

۱. چرا حتی با وجود اینکه پنی‌سیلین به طور یکسان علیه ترپونما پالیدوم فعال می‌باشد بسیاری از بیماران مبتلا به سیفلیس دچار عفونت‌های مزمن می‌گردند؟

۲. مهمترین مخزن و ناقل برای انتقال عفونت‌های بورلیا بورگدورفری در انسان‌ها کدام می‌باشند؟

۳. مفیدترین تست تشخیصی جهت بیماری لایم موضعی اولیه و برای بیمارانی که دچار آرتریت یا عوارض نورولوژیک شده‌اند، کدام می‌باشد؟

۴. کدام نمونه‌ها جهت جداسازی لپتوسپیرا در کشت، مناسب می‌باشند؟

پاسخ‌ها

۱. سیفلیس اولیه به وسیله یک زخم بدون درد (شانکر) در محل ورود اسپیروکت مشخص می‌گردد. اگر این زخم روی بدنه آلت تناسلی مرد یا قسمت خارجی دستگاه تناسلی خانم‌ها ایجاد شده باشد لزیون باید دیده شود، و اگر در درون واژن تشکیل شده باشد، عفونت ممکن است از نظر دور بماند. علاوه براین، زخم به طور خودبخودی از بین می‌رود، بنابراین افراد عفونی ممکن است به طور کاذب احساس کنند که بهبودی یافته‌اند. مرحله دوم سیفلیس یک راش منتشر است که همچنین به طور خودبخودی رفع می‌گردد. تظاهرات تأخیری سیفلیس ماهها تا سال‌ها بعد ظاهر خواهند شد، اما در آن زمان، آسیب جبران‌ناپذیری اتفاق افتاد.

۲. *بورلیا بورگدورفری* عامل اتیولوژیک بیماری لایم است. مخازن عمده بیماری لایم در ایالات متحده آمریکا موش پاسفید و گوزن دم‌سفید می‌باشند. موش پاسفید میزبان اولیه اشکال لاروی و نیمف کنه‌های *ایکسودس* یعنی ناقل بیماری لایم می‌باشد، از آنجایی که شکل نیمف کنه‌ها مسئول اغلب عفونت‌های انسانی می‌باشد، موش‌ها مخزن مهمی محسوب می‌شوند.

۳. تظاهرات بالینی بیماری لایم با زخم‌های پوستی (اریتمای مهاجر) مشخص می‌گردد. تشخیص آزمایشگاهی در این مرحله مشکل می‌باشد، زیرا ارگانیسم به طور تیپیک در زخم به کمک میکروسکوپ دیده نمی‌شود، اغلب آزمایشگاه‌ها فاقد تجربه لازم جهت کشت ارگانیسم می‌باشند، تست‌های تکثیری اسید نوکلئیک معمولاً غیرحساس می‌باشند، و بسیاری از بیماران آنتی‌بادی‌هایی علیه عفونت تولید نمی‌کنند. بسته به زمانی که بیمار دچار آرتریت یا دیگر علائم بیماری سیستمیک می‌شود، آنتی‌بادی‌ها تقریباً به طور یکسان وجود دارند، بنابراین تشخیص سرولوژیکی قابل اعتماد است.

۴. به طور تیپیک تشخیص لپتوسپیروز به وسیله تست سرولوژی انجام می‌شود، با این وجود، اسپروکت‌ها را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های اختصاصی در طی ۱۰ روز اول بیماری بالینی از خون و پس از هفته اول و تا بیش از ۳ ماه پس از شروع بیماری بالینی، از ادرار جدا نمود.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

ترپونما پالیدوم

کلمات کلیدی

اسپیروکت مارپیچی نازک، کشت نشده، میکروسکوپی زمینه تاریک، عفونت‌های STD و مادرزادی، فرد به فرد، زخم دردناک (شانکر).

بیولوژی و بیماریزایی

- اسپیروکت مارپیچی (۰/۱ تا ۰/۲×۶ تا ۲۰ میکرومتر) بسیار نازک با رنگ‌های گرم و گیمسا دیده می‌شود، با میکروسکوپ زمینه تاریک مشاهده می‌گردد.
- پروتئین‌های غشاء خارجی اتصال به سلول‌های میزبان را تقویت می‌کنند.
- هیالورونیداز انتشار اطراف عروقی را افزایش می‌دهد.
- پوشیده شدن باکتری با فیبرونکتین باکتری را در برابر فاگوسیتوز شدن محافظت می‌کند.
- تخریب بافتی عمدتاً در نتیجه پاسخ سیستم ایمنی میزبان به عفونت اتفاق می‌افتد.

اپیدمیولوژی

- انسان‌ها تنها میزبان طبیعی هستند.
- سیفلیس مقاربتی از طریق تماس جنسی یا از راه مادر منتقل می‌گردد.
- سیفلیس در سراسر جهان رخ می‌دهد، بروز فصلی خاصی ندارد.

بیماری‌ها

- سیفلیس به صورت بیماری اولیه (زخم دردناک یا شانکر در محل عفونت همراه با لنفادنوپاتی ناحیه‌ای و باکتریمی)، سیفلیس ثانویه (سندروم شبه آنفلوآنزا همراه با راش جلدی مخاطی ژنرالیزه و باکتریمی) و بیماری مرحله تأخیری (التهاب مزمن منتشر و تخریب هر ارگان یا بافت) و سیفلیس مادرزادی (اختلالات چندارگانی خفته، مرگ جنین) است.

تشخیص

- میکروسکوپ زمینه تاریک یا آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم اگر زخم‌های مخاطی در مراحل اولیه و ثانویه سیفلیس مشاهده شوند مفید هستند.
- سرولوژی در مراحل ثانویه و تأخیری سیفلیس بسیار حساس است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- پنی‌سیلین داروی انتخابی است، اگر بیمار به پنی‌سیلین آلرژی داشته باشد داکسی سایکلین تجویز می‌شود.
- روش‌های مقاربت جنسی ایمن باید مورد تأکید قرار گیرد و شریک‌های جنسی بیماران عفونی شده باید درمان شوند.
- واکسنی در دسترس نیست.

بورلیا

کلمات کلیدی

اسپیروکت‌های بزرگ، اریتمای مهاجر، بیماری لایم، تب عودکننده، کنه‌های نرم و سخت، شپش بدن.

بیولوژی و بیماریزایی

- بورلیا بزرگ (۰/۲ تا ۰/۵ × ۸ تا ۳۰ میکرومتر) است و وقتی با رنگ‌های آنیلینی (مانند رنگ‌های گیمسا و رایت) رنگ‌آمیزی می‌گردند دیده می‌شوند.
- واکنش ایمنی علیه عوامل بیماری لایم ممکن است مسئول بیماری بالینی باشد.

اپیدمیولوژی

بیماری لایم

- *بورلیا بورگدوری‌فری* عامل بیماری در ایالات متحده آمریکا و اروپا می‌باشد، بورلیا گارینی و *بورلیا افضلی* عامل بیماری در اروپا و آسیا است.
- بیماری از طریق کنه‌ها از موش‌ها به انسان‌ها منتقل می‌شود، مخازن: موش‌ها، گوزن‌ها، کنه‌ها؛ ناقلین شامل ایکسودس اسکاپولاریس در شرق و میانه غربی ایالات متحده آمریکا؛ ایکسودس پاسیفیکوس در غرب ایالات متحده آمریکا؛ *ایکسودس رسینوس* در اروپا، و *ایکسودس پرسولکاتوس* در اروپای شرقی و آسیای شرقی، هستند.
- اغلب موارد بیماری لایم در ایالات متحده آمریکا از دو مکان عمده شامل ایالت‌های شمال شرقی و آتلانتیک میانی (ماین تا ویرجینیا) و بالای میانه غربی (مینوسوتا و ویسکانسین) می‌باشند.
- افراد در خطر بیماری لایم شامل کسانی می‌باشند که در نواحی که بیماری در آنجا اندمیک است با کنه‌ها تماس داشته‌اند.
- در سراسر جهان گسترده است.
- بروز فصلی مرتبط با الگوهای تغذیه ناقلین است، اغلب موارد بیماری لایم در ایالات متحده آمریکا در اواخر بهار و اوایل تابستان (الگوی تغذیه‌ای مرحله نیمف کنه‌ها) هستند، بیشترین موارد بیماری در ژوئن و جولای رخ می‌دهند.

تب راجعه اپیدمیک

- عامل اتیولوژیک *بورلیا رکورانتیس* است.
- از فردی به فرد دیگر منتقل می‌گردد؛ مخزن: انسان‌ها، ناقلین: شپش بدن انسان.
- افراد در خطر شامل کسانی می‌باشند که با شپش‌ها (بیماری اپیدمیک) در شرایط بد بهداشتی یا مکان‌های پرجمعیت تماس دارند.
- در اتیوپی، اریتره، سومالی و سودان رخ می‌دهد.

تب راجعه اندمیک

- بسیاری از گونه‌های بورلیا مسئول

بیماری هستند.
- از جوندگان به انسان‌ها منتقل می‌گردد؛ مخازن: جوندگان، پستانداران کوچک، کنه‌های نرم؛ ناقل: کنه‌های نرم.
- افراد در خطر شامل کسانی می‌باشند که با کنه‌ها (بیماری اندمیک) در مناطق روستایی تماس دارند.
- در سراسر جهان گسترده است و در قسمت غربی ایالات متحده آمریکا وجود دارد.

بیماری‌ها
- بورلیا مسئول دو بیماری انسانی شامل: بیماری لایم و تب راجعه (اپیدمیک و اندمیک) می‌باشند.
- گونه‌های *بورلیا* مسئول تب راجعه توانایی بروز تغییرات آنتی‌ژنی و فرار از پاکسازی توسط سیستم ایمنی را دارند، تب دوره‌ای و دوره‌های بدون تب به علت تغییرات آنتی‌ژنی رخ می‌دهند.

تشخیص
- روش سرولوژی تست انتخابی برای بیماری لایم است.
- تست‌های واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز برای بیماری لایم در دسترس هستند اما نسبتا غیر حساس می‌باشند.
- روش میکروسکوپی انتخابی برای تشخیص تب راجعه است.

درمان، پیشگیری و کنترل
- برای بیماری لایم موضعی یا منتشر درمان با آموکسی‌سیلین، تتراسایکلین، سفوروکسیم انجام می‌شود، تظاهرات تأخیری با تجویز پنی‌سیلین یا سفتریاکسون درون عروقی درمان می‌گردند.
- برای تب راجعه درمان با تتراسایکلین یا اریترومایسین صورت می‌گیرد.
- ارتقاء شرایط بهداشتی خطر تب راجعه اپیدمیک را کاهش می‌دهد.
- کاهش تماس با کنه‌های سخت (بیماری لایم) و کنه‌های نرم (تب راجعه) از طریق استفاده از ترکیبات از بین برنده حشرات، استفاده از دورکننده‌های حشرات بر روی لباس‌ها و پوشیدن لباس‌های محافظتی که تماس پوست با حشرات را کاهش می‌دهند باید انجام شود.

لپتوسپیرا

کلمات کلیدی
نازک، اسپیروکت‌های مارپیچی، بیماری شبه آنفلوآنزا، منتژیت آسپتیک، بیماری ویل، زئونوز، تماس با آب آلوده.

بیولوژی و بیماریزایی
- اسپیروکت‌های مارپیچی نازک ($0/1 \times 6$ تا ۲۰ میکرومتر) بوده و در محیطهای کشت اختصاصی به آهستگی رشد می‌کند.
- می‌تواند به طور مستقیم به بافت‌ها حمله کرده و در آنها رشد نماید، پاسخ التهابی را تحریک می‌کند.
- کمپلکس ایمنی باعث ایجاد بیماری کلیوی (گلومرولونفریت) می‌شود.
- اغلب بیماری یک سندروم خفیف شبه ویروسی است.
- لپتوسپیروز سیستمیک اغلب به صورت منتژیت آسپتیک بروز می‌کند.
- بیماری شدید (بیماری ویل) به وسیله انسداد عروقی، ترومبوسیتوپنی، خونریزی و اختلال عملکرد کبد و کلیه مشخص می‌شود.

اپیدمیولوژی
- مخازن در ایالات متحده آمریکا: جوندگان (به ویژه موش‌ها)، سگ‌ها، حیوانات مزرعه و حیوانات وحشی.
- انسان‌ها: میزبان تصادفی مرحله نهایی.
- ارگانیسم می‌تواند از بریدگی‌های کوچک در اپیدرم پوست وارد شود.
- افراد از طریق تماس با آب آلوده، تماس با ادرار مربوط به حیوان آلوده یا سر و کار داشتن با بافت‌های حیوان آلوده، عفونی می‌شوند.
- افراد در خطر کسانی هستند که با آب‌های رودخانه‌ها، جویبارها و آب ساکن که با ادرار آلوده شده‌اند تماس داشته‌اند و تماس شغلی دامداران با حیوانات آلوده، کسانی که با گوشت سر و کار دارند و دامپزشکان.
- عفونت در ایالات متحده آمریکا نادر است اما دارای گسترش جهانی است.
- بیماری در طی ماه‌های گرم (تماس در مکان‌های تفریحی) شایع‌تر است.

تشخیص
- روش میکروسکوپی مفید نیست زیرا معمولاً ارگانیسم‌های بسیار کمی در مایعات و بافت‌ها حضور دارند.
- کشت خون یا مایع مغزی نخاعی در ۷ تا ۱۰ روز اول بیماری باید انجام شود، کشت ادرار باید پس از هفته اول صورت گیرد.
- روش سرولوژی با استفاده از تست آگلوتیناسیون میکروسکوپی نسبتاً حساس و اختصاصی است اما در کشورهای با امکانات محدود در دسترس نیست، تست‌های آزمایش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم دقت کمی دارند اما از آنها می‌توان برای غربالگری بیماران استفاده کرد.

درمان، پیشگیری و کنترل
- درمان با پنی‌سیلین یا داکسی‌سایکلین انجام می‌شود.
- داکسی‌سایکلین برای پروفیلاکسی استفاده می‌گردد اما از پنی‌سیلین برای پروفیلاکسی استفاده نمی‌شود.
- گله‌ها و حیوانات خانگی اهلی باید واکسینه شوند.
- موش‌ها باید کنترل گردند.

باکتری‌های موجود در رده اسپیروکتال‌ها بر اساس خصوصیات مورفولوژیک مشترک، با هم طبقه بندی گردیده‌اند (جدول ۱–۲۹). این اسپیروکت‌ها باکتری‌های گرم منفی، باریک و مارپیچی (۵ تا ۲۰ میکرومتر طول و ۰/۱ تا ۰/۵ میکرومتر عرض) هستند. رده اسپیروکتال‌ها به ۴ خانواده و ۱۴ جنس تقسیم شده است که ۳ جنس آن‌ها (ترپونما و بورلیا در خانواده اسپیروکتاسیه و لپتوسپیرا در خانواده لپتوسپیراسیه) در انسان موجب بیماری می‌گردند (جدول ۲–۲۹).

ترپونما

مهمترین گونه ترپونمایی که باعث بیماری در انسان می‌شود *ترپونما پالیدوم* (*Treponema pallidum*) بوده که دارای سه زیرگونه است. زیرگونه‌ها بر اساس خصوصیات اپیدمیولوژیکی آنها، تظاهرات بالینی و طیف میزبان در حیوانات آزمایشگاهی (Experimental Animals) تشخیص داده می‌شوند. ترپونما پالیدوم زیر گونه پالیدوم (که در این فصل به عنوان *ترپونما پالیدوم* نامیده می‌شود) عامل

جدول ۱–۲۹. جنس‌های مهم از نظر پزشکی در خانواده اسپیروکتال‌ها

اسپیروکتال‌ها	بیماری انسانی	عامل اتیولوژیک
خانواده اسپیروکتاسیه		
جنس بورلیا	تب راجعه اپیدمیک	بورلیا رکورانتیس
	تب راجعه اندمیک	بسیاری از گونه‌های بورلیا
	بورلیوز لایم	بورلیا بورگدورفری، بورلیا افضلی، بورلیا گارینی
جنس ترپونما	سیفلیس مقاربتی	ترپونما پالیدوم زیر گونه پالیدوم
	سیفلیس اندمیک (بژل)	ترپونما پالیدوم زیر گونه اندمیکوم
	یاز	ترپونما پالیدوم زیر گونه پرتنوئه
خانواده لپتوسپیراسیه		
جنس لپتوسپیرا	لپتوسپیروز	گونه‌های لپتوسپیرا

اتیولوژیک بیماری مقاربتی سیفلیس (Syphilis)، ترپونما *پالیدوم زیرگونه اندمیکوم* (*T. pallidum* subspecies *endemicum*) عامل سیفلیس اندمیک (Endemic Syphilis) یا بژل (Bejel)، و ترپونما پالیدوم زیرگونه پرتنوئه (*T. pallidum* subspecies *pertenue*) عامل یاز (Yaws) است. بژل، یاز و پینتا بیماری‌های غیرمقاربتی هستند.

فیزیولوژی و ساختار

ترپونما پالیدوم و سایر ترپونماهای بیماریزا اسپیروکت‌هایی به طور محکم مارپیچی و باریک (۶ تا ۲۰ میکرومتر طول و ۰/۱ تا ۰/۲ میکرومتر عرض) با انتهاهای مستقیم نقطه دار می‌باشند. تست‌های تشخیصی سنتی از قبیل روش میکروسکوپی و کشت دارای ارزش محدودی هستند زیرا اسپیروکت‌ها خیلی نازک بوده و به سختی با میکروسکوپ نوری در نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده با رنگ‌های گرم و گیمسا دیده می‌شوند و این اسپیروکت‌ها در محیط‌های کشت فاقد سلول (Cell–free Cultures) قادر به رشد نیستند. محدودیت رشد

جدول ۲–۲۹. اسپیروکت‌های مهم

ارگانیسم	ریشه تاریخی
ترپونما (*Treponema*)	*trepo* به معنی پیچش، *nema* به معنی ریسمان (ریسمان پیچ خورنده، اشاره به مورفولوژی باکتری دارد).
ترپونما پالیدوم (*T. pallidum*)	*pallidum* به معنی رنگ پریده (اشاره به این واقعیت دارد که این ارگانیسم‌ها با رنگ‌های معمول رنگ آمیزی نمی‌شوند).
بورلیا (*Borrelia*)	به نام کاشف آن یعنی A. Borrel نامگذاری گردید.
بورلیا رکورانتیس (*B. recurrentis*)	*recurrens* به معنی رجعت کننده (اشاره به تب راجعه دارد).
بورلیا هرمسی (*B. hermsii*)	*hermsii* (به نام کنه ناقل آن نامگذاری شد، اورنیتودوروس هرمسی).
بورلیا بورگدورفری (*B. burgdorferi*)	به نام کاشف آن یعنی W. Burgdorfer نامگذاری شد.
لپتوسپیرا (Leptospira)	*lepto* به معنی نازک، *spira* به معنی مارپیچ (مارپیچ نازک، اشاره به مورفولوژی باکتری‌ها دارد).

این ارگانیسم‌ها از طریق سلول‌های اپیتلیال کشت داده شده خرگوش برطرف شده، اما تکثیر این باکتری آهسته است (مدت زمان دو برابر شدن (Doubling Time) آنها ۳۰ ساعت می‌باشد) و فقط برای چندین نسل می‌تواند امکان پذیر باشد. دلیل ناتوانی رشد *ترپونما پالیدوم* در محیط‌های کشت آزمایشگاهی، فقدان چرخه تری کربوکسیلیک اسید (Tricarboxylic Acid Cycle) در این باکتری‌ها می‌باشد، و آنها برای تمام پورین‌ها، پیریمیدین‌ها، و اغلب اسیدهای آمینه به سلول‌های میزبان وابسته‌اند. علاوه بر این، اسپیروکت‌ها میکروآئروفیل (Microaerophilic) و یا بی‌هوازی (Anaerobic) هستند و شدیداً به سمیت اکسیژن، حساس می‌باشند. توالی کامل ژنوم این باکتری نشان می‌دهد که این باکتری هیچ گونه ژنی برای کاتالاز (Catalase) یا سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase) ندارد تا آنها را در برابر سمیت اکسیژن محافظت نماید.

بیماریزایی و ایمنی

عدم توانایی رشد ترپونما پالیدوم در غلظت‌های بالا در شرایط آزمایشگاهی، تشخیص فاکتورهای بیماریزایی این باکتری را با محدودیت‌هایی روبرو نموده است. با این وجود، آنالیز توالی کامل ژنوم و خصوصیات ساختاری منحصربفرد این اسپیروکت، نگرش‌هایی را در این زمینه به وجود آورده است. اگرچه تعدادی از لیپوپروتئین‌ها (Lipoproteins) در غشاء سیتوپلاسمی باکتریایی استقرار یافته‌اند، اکثرا یا تمام آن‌ها قادر نیستند روی سطح غشاء خارجی نمایان شوند. به علت اینکه اسپیروکت‌ها آنتی‌ژن‌های اختصاصی گونه را روی سطح سلول ندارند، این خصوصیت به آنها اجازه می‌دهد که از سیستم ایمنی فرار کنند. گرچه باکتری‌ها قادرند در برابر فاگوسیتوز مقاوم باشند، امّا آن‌ها می‌توانند به فیبرونکتین (Fibronectin) میزبان بچسبند، که در نتیجه به باکتری اجازه تداخل مستقیم با بافت‌های میزبان را می‌دهد. آنالیز توالی ژنوم این باکتری وجود حداقل ۵ همولیزین (5 Hemolysins) را نشان می‌دهد، اما اگر هم آن‌ها سبب تخریب بافتی می‌گردند، مشخص نیست. همچنین اعتقاد بر این است که تولید هیالورونیداز (Hyaluronidase) نفوذ اطراف عروقی (Perivascular Infiltration) را تسهیل می‌نماید، اما این موضوع برای اثبات باقی مانده است.

بیشتر محققان اعتقاد دارند که تخریب بافتی و زخم‌های مشاهده شونده در سیفلیس عمدتا نتیجه پاسخ ایمنی بیمار به عفونت می‌باشد.

اپیدمیولوژی

سیفلیس در سراسر جهان یافت می‌شود و سومین بیماری شایع باکتریایی منتقل شونده از طریق تماس جنسی در ایالات متحده آمریکا می‌باشد (بعد از عفونت‌های نایسریا گونوره و کلامیدیا تراکوماتیس.) به طور کلی، شیوع این بیماری از زمان درمان با پنی‌سیلین یعنی در اوایل دهه ۱۹۴۰ کاهش یافته است، اگرچه افزایش دوره‌ای مشاهده شده است که در رابطه با تغییراتی در فعالیت‌های جنسی می‌باشد (به طور مثال، استفاده از قرص‌های ضد بارداری در دهه ۱۹۶۰، استخرهای شنا هم جنس بازان در دهه ۱۹۷۰، افزایش فساد در ارتباط با مصرف کوکائین در دهه ۱۹۹۰). هم اکنون این روند نگران کننده در حال افزایش می‌باشد. بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۷، شیوع موارد جدیداً کسب شده بیماری هر سال افزایش پیدا کرده است. در سال ۲۰۱۷ مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) گزارش کرده که بیش از ۱۰۰۰۰۰ مورد جدید سیفلیس گزارش شده است که ۳۰۶۴۴ آنها بیماری مرحله اولیه و ثانویه بودند که عفونی‌ترین اشکال بیماری سیفلیس هستند. افزایش سیفلیس عمدتاً در مردان هم‌جنس‌باز است. این احتمالاً نتیجه این تصور غلط می‌باشد که بیماری‌های کسب شونده از طریق جنسی شامل عفونت‌های ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، به طور موثر به وسیله آنتی بیوتیک‌ها می‌توانند کنترل شوند، بنابراین تصور می‌شود مقاربت غیرایمن یک فعالیت دارای خطر کم می‌باشد. متأسفانه بیماران عفونی شده سیفلیس زمانی که دارای زخم‌های تناسلی هستند در خطر بالای کسب و انتقال HIV می‌باشند. علی‌رغم تلاش بهداشت عمومی در جهت حذف سیفلیس، این بیماری در افرادی که از نظر جنسی بسیار فعال هستند، به صورت یک مشکل جدی باقی مانده است.

سیفلیس طبیعی منحصر به انسان‌ها بوده و میزبان‌های طبیعی شناخته شده دیگری ندارد (مورد بالینی ۱-۲۹). *ترپونما پالیدوم* به شدت حساس بوده و در برابر خشکی و یا ضدعفونی‌کننده‌ها نمی‌تواند زنده بماند. بنابراین سیفلیس

مورد بالینی ۱-۲۹. تاریخچه سیفلیس

منشاء سیفلیس برای دهه‌ها مورد بحث بوده است. ممکن است آزمایشات باقی مانده‌های اسکلتی کشف شده در آمریکا، اروپا، آسیا و آفریقا این بحث را رفع کرده باشد. بیماری که ما به عنوان سیفلیس می‌شناسیم احتمالا از یاز و گذشته نه چندان دور از بژل استنتاج شده است. هر بیماری تغییرات استخوانی مشخصی را ایجاد می‌کند. نخستین شواهد از بیماری ترپونمایی در آفریقا بود و انتشار به آمریکا به نظر می رسد از طریق آسیا اتفاق افتاده است. در آن زمان که کلمبوس (Columbus) به آمریکا از طریق مسیر دریایی سفر کرد سیفلیس در سراسر آمریکا همچون جمهوری دومینیکن جایی که کلمبوس فرود آمد، مستقر شده بود. برخلاف آمریکا، هیچ شواهدی از سیفلیس در کشورهای دنیای قدیم (اروپا-آفریقا-آسیا) وجود نداشت. بنابراین احتمال داده شد که خدمه‌های کشتی کلمبوس در برگشتن به وطن خود این بیماری دنیای جدید را از آمریکا به جمعیت دنیای قدیم انتقال داده‌اند.

از طریق تماس با اجسام بی جان مانند صندلی‌های توالت، نمی‌تواند منتقل شود. شایع‌ترین راه انتقال آن از طریق تماس جنسی مستقیم می‌باشد. بیماری از طریق مادرزادی و یا انتقال خون به وسیله خون آلوده، نیز منتقل می‌گردد. سیفلیس خیلی مسری نیست، خطر ابتلاء به بیماری در یک تماس جنسی با شریک آلوده در حدود ۳۰ درصد تخمین زده می‌شود. با این وجود، سرایت تحت تاثیر مرحله بیماری در شخص عفونی می‌باشد. *ترپونما پالیدوم* عمدتاً در طول مراحل اولیه بیماری زمانی که تعداد زیادی ارگانیسم در ضایعات پوستی یا مخاطی مرطوب وجود دارند، انتقال می‌یابد. در طی مراحل اولیه بیماری، بیمار باکتریمیک می‌باشد و اگر بیماری درمان نشود، باکتریمی می‌تواند به مدت ۸ سال باقی بماند. انتقال مادرزادی از مادر به جنین می‌تواند در هر زمانی در این دوره رخ دهد. حتی پس از موارد باکتریمی می‌تواند به صورت فعال باقی بماند.

بیماری‌های بالینی

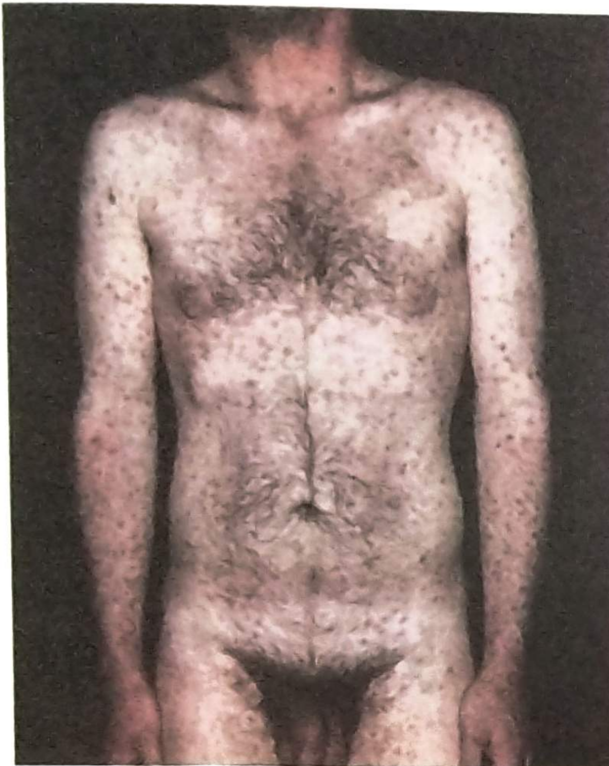
دوره بالینی سیفلیس شامل سه فاز می‌باشد. فاز اولیه یا ابتدایی (Primary Phase) با وجود یک یا چند ضایعه پوستی (شانکرها Chancres) در محل ورود اسپیروکت مشخص می‌گردد (شکل ۱-۲۹). ضایعه ۱۰ تا ۹۰ روز بعد از عفونت اولیه و به شکل یک پاپول پیشرفت می‌کند اما سپس به یک زخم بدون درد (Painless Ulcer) با حاشیه‌های برآمده تبدیل می‌گردد. آزمایش بافت‌شناسی از ضایعه، التهاب انتهای سرخرگ و پری‌آرتریت (که مشخصه ضایعات سیفلیس در تمام مراحل است) و ارتشاح لکوسیت‌های پلی‌مورنونکلئر و ماکروفاژها را در زخم نشان می‌دهد. سلول‌های فاگوسیتی اسپیروکت‌ها را می‌بلعند، اما ارگانیسم‌ها ۱ تا ۲ هفته بعد از ظهور شانکر که به عنوان کانون موضعی جهت تکثیر اسپیروکت‌ها عمل می‌کند و در خون گسترش می‌یابند. اعتقاد به بهبودی خودبخودی زخم در طی ۲ ماه حس کاذب رفع نگرانی را در بیمار ایجاد می‌کند.

در مرحله ثانویه (Secondary Phase) علائم بالینی بیماری منتشره همراه با ضایعات پوستی گسترده بر روی تمام سطح بدن دیده می‌شود (شکل ۲-۲۹). در این مرحله، بیماران معمولا سندرومی شبه آنفولانزا به همراه گلودرد، سردرد، تب، میالژی (درد عضلانی)، بی‌اشتهایی، لنفادنوپاتی (تورم غدد لنفاوی) و راش جلدی- مخاطی منتشره را نشان می‌دهند. سندروم شبه آنفولانزا و لنفادنوپاتی معمولا در ابتدا ظاهر شده و سپس چند روز بعد راش پوستی منتشره مشاهده می‌شود. راش می‌تواند متغیر (ماکولار، پاپولار و پوسچولار) باشد و تمام سطح پوست (از جمله کف دست و پا) را بپوشاند و ممکن است طی هفته‌ها یا ماه‌ها به آهستگی محو شود. در چین‌های مرطوب پوست رشد ضایعات برآمده‌ای بنام کوندیلوماتا (Condylomata lata) ممکن است رخ دهد، و ضایعات ممکن است در دهان و دیگر سطوح مخاطی گسترش یابند. همانند شانکر اولیه، این ضایعات بسیار عفونی (Highly Infectious) می‌باشند. راش و علائم آن بصورت خود به خودی در طی چند هفته از بین رفته و بیمار وارد مرحله نهفته یا غیر فعال از نظر بالینی می‌گردد یا به سمت فاز تأخیری (Late Phase) بیماری پیشرفت می‌کند.

تقریبا یک سوم بیماران درمان نشده به طرف مرحله سوم سیفلیس پیش می‌روند. علائم بالینی التهاب مزمن و منتشره اختصاصی سیفلیس مرحله سوم تأخیری بعد از یک دوره بدون علامت چند ساله تا دهه‌ها رخ می‌دهد و سبب تخریب تقریبا هر عضو یا بافت (مانند آرتریت، زوال عقلی و کوری) می‌شود. ضایعات گرانولوماتوز (گوما (Gummas)) ممکن است در استخوان، پوست و بافت‌های دیگر مشاهده



شکل ۱-۲۹ شانکر اولیه روی بدنه آلت تناسلی مرد. معمولا این زخم بدون درد بوده مگر اینکه عفونت ثانویه باکتریایی وجود داشته باشد. تعداد زیادی از اسپیروکت‌ها در زخم وجود دارند.



شکل ۲-۲۹. راش منتشره در سیفلیس ثانویه.

شوند. نامگذاری سیفلیس تأخیری بیانگر ارگان‌هایی که عمدتاً درگیر می‌شوند، است (به طور مثال سیفلیس عصبی و سیفلیس قلبی عروقی). علی رغم درمان سیفلیس اولیه، میزان بروز سیفلیس عصبی در بیماران مبتلا به سندروم نقص سیستم ایمنی اکتسابی (AIDS) افزایش یافته است. علاوه براین، در طول مراحل اولیه بیماری، اسپیروکت‌ها به سیستم عصبی مرکزی وارد می‌شوند و علائم عصبی همچون مننژیت (Meningitis) می‌توانند در ماه‌های اولیه بیماری ایجاد گردند. بنابراین، سیفلیس عصبی صرفاً یک تظاهر تاخیری نیست.

عفونت‌های رحمی (سیفلیس مادرزادی) می‌توانند منجر به بیماری شدید و کشنده گردند، که در نتیجه آن عفونت‌های نهفته، اختلالات چند ارگانی (Multiorgan Malformations) یا مرگ جنین رخ می‌دهد. اکثر نوزادان آلوده بدون علائم بالینی بیماری متولد می‌گردند، اما بعد در آن‌ها رینیت توسعه می‌یابد و به دنبال آن راش ماکولوپاپولار (Maculopapular Rash) پوسته دار شده گسترده، ظاهر می‌شود. تغییر شکل استخوان و دندان، کوری، کری و سیفلیس قلبی عروقی در نوزادانی که درمان نشده‌اند و در طی فاز اولیه بیماری زنده مانده‌اند، رخ می‌دهد.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

از آنجاییکه *ترپونما پالیدوم* برای دیده شدن توسط میکروسکوپ نوری بسیار نازک است، از میکروسکوپ زمینه تاریک (Darkfield Microscopy) یا رنگ‌های فلورسنت اختصاصی (Special Fluorescent Stains) باید استفاده شود. تشخیص سیفلیس اولیه (Primary)، ثانویه (Secondary) و مادرزادی (Congenital) با آزمایش ترشحات ضایعات پوستی با استفاده از میکروسکوپ زمینه تاریک به طور سریع انجام می‌شود. با این وجود، این تست تنها زمانی قابل اعتماد است که نمونه‌های بالینی حاوی اسپیروکت‌هایی که به شکل فعال متحرکند به سرعت توسط یک میکروسکوپیست ماهر مورد آزمایش قرار گیرند. اسپیروکت‌ها در حین انتقال به آزمایشگاه زنده نمی‌مانند و خرده‌های بافت ممکن است با اسپیروکت‌های مرده اشتباه شوند، به علت اینکه اسپیروکت‌های غیر بیماریزای دهان و رکتوم می‌توانند باعث آلودگی نمونه شوند، نمونه‌های تهیه شده از ضایعات دهان و رکتوم نباید مورد آزمایش قرار گیرند. به دلیل محدودیت‌های میکروسکوپ زمینه تاریک، تست مفیدتر برای شناسایی *ترپونما پالیدوم*، تست آنتی بادی

فلورسنت مستقیم است. برای رنگ آمیزی باکتری‌ها از آنتی‌بادی‌های ضد ترپونمایی نشان دار شده با فلورسئین، استفاده می‌شود (شکل ۳-۲۹). معرف آنتی‌بادی مونوکلونال که برای تشخیص ترپونماهای بیماریزا اختصاصی است، در دسترس می‌باشد، بنابراین نمونه‌های دهان و رکتوم را می‌توان بررسی کرد. علاوه بر این اسپیروکت‌های مرده نیز رنگ آمیزی خواهند شد، در نتیجه نیاز نیست که نمونه‌ها را فورا پس از جمع‌آوری، مورد آزمایش قرار داد.

کشت

به دلیل آنکه ارگانیسم قادر به رشد در کشت‌های سنتتیک (Artificial Cultures) نیست، تلاش‌ها جهت کشت *ترپونما پالیدوم* در محیط آزمایشگاه موفقیت آمیز نبوده است.

تست‌های بر پایه اسید نوکئیک

تست‌های تکثیری اسید نوکلئیک (یعنی واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز [PCR]) برای شناسایی *ترپونما پالیدوم* در ضایعات تناسلی، خون نوزاد، مایع مغزی نخاعی (CSF) توسعه یافته‌اند، اما فقط در آزمایشگاه‌های مرجع یا تحقیقاتی موجود می‌باشند.

شناسایی آنتی‌بادی

سیفلیس در بیشتر بیماران بر اساس تست‌های سرولوژی تشخیص داده می‌شود. دو تیپ کلی تست‌های مورد استفاده شامل تست‌های غیر اختصاصی از نظر بیولوژیکی (غیر ترپونمایی) و تست‌های ترپونمایی اختصاصی می‌باشند. تست‌های غیر ترپونمایی به عنوان تست‌های غربالگری (Screening Tests) به کار می‌روند زیرا هم سریع انجام می‌شوند و هم ارزان می‌باشند. واکنش مثبت با یکی از این تست‌ها توسط تست ترپونمایی تایید می‌شود.

تست‌های غیر ترپونمایی (Nontreponemal Tests)

آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبولین‌های IgM و G (IgG) (آنتی‌بادی‌های راژین (Reaginic Antibodies) نیز نامیده می‌شوند) تولید شده برعلیه لیپیدهای (Lipids) آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده در طول فاز اولیه (Early Stage) بیماری و ظاهر شده بر روی سطح سلول ترپونماها را اندازه‌گیری می‌کنند. آنتی‌ژن مورد استفاده در تست‌های

جدول ۳-۲۹. تست های تشخیصی برای سیفلیس

تست تشخیصی	روش یا آزمایش
میکروسکوپی	زمینه تاریک
	رنگ آمیزی فلورسنت با استفاده از آنتی‌بادی فلورسنت
کشت	موجود نیست
سرولوژی	تست‌های غیر ترپونمایی: -تست آزمایشگاه تحقیقاتی بیماری آمیزشی Veneral Disease Research) (Laboratory (VDRL) test -تست راژین پلاسمایی سریع (Rapid Plasma Reagin (RPR) test) -تست راژین سرمی غیر حرارت داده شده (Unheated Serum Reagin (USR) test) -تست سرم غیر حرارت داده شده تولوئیدن قرمز Toluidine Red Unheated) ((Serum Test (TRUST)
	تست‌های ترپونمایی: - جذب آنتی‌بادی ترپونمایی فلورسنت Fluorescent Treponemal Antibody) (-absorption (FTA-ABS - آگلوتیناسیون ذره‌ای ترپونما پالیدوم *Treponema pallidum* Particle) (Agglutination (TP-PA) test - آنزیم ایمونواسی Enzyme Immunoassay (EIA))

غیر ترپونمایی، کاردیولیپین (Cardiolipin) بوده که از قلب گوساله تهیه شده است. دو تستی که بیشترین استفاده را دارند تست کشت آزمایشگاه تحقیقاتی بیماری آمیزشی (Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) test و



شکل ۳-۲۹. *ترپونما پالیدیوم* در تست آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم برای *ترپونما پالیدوم*.

تست راژین پلاسمایی سریع (Rapid Plasma Regain (RPR) test) می‌باشند. هر دو این تست‌ها، فلوکولاسیون (Flocculation) آنتی‌ژن کاردیولیپین با سرم بیماران را اندازه گیری می‌نمایند. جهت آزمایش مایع مغزی نخاعی (CSF) بیماران مشکوک به سیفلیس عصبی (Neurosyphilis) تنها باید از تست VDRL استفاده نمود. دیگر تست‌های غیر ترپونمایی مورد استفاده شامل تست راژین سرمی غیر حرارت داده شده Unheated Serum Reagin) (USR) test) و تست سرم غیر حرارت داده شده تولوئیدن قرمز Toluidine Red Unheated Serum Test) [TRUST]) می‌باشند. همه تست‌های غیر ترپونمایی دارای حساسیت (در حدود ۷۰ تا ۸۵ درصد برای بیماری اولیه، ۱۰۰ درصد برای بیماری ثانویه، ۷۰ تا ۷۵ درصد برای سیفلیس تاخیری) و اختصاصیت (حدود ۹۸ تا ۹۹ درصد) یکسانی می‌باشند.

تست‌های ترپونمایی (Treponemal Tests) *ترپونما پالیدوم* را به عنوان آنتی‌ژن برای شناسایی آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد *ترپونما پالیدوم* به کار می‌برند. نتایج تست ترپونمایی در سیفلیس اولیه می‌توانند قبل از مثبت شدن نتایج تست غیرترپونمایی مثبت شوند و می‌توانند در برخی بیماران مبتلا به سیفلیس تاخیری هنگامی که نتایج تست غیراختصاصی منفی می‌گردد، مثبت باقی بمانند. از نظر تاریخی، بیشترین تست ترپونمایی که که استفاده می‌شود تست جذب آنتی‌بادی ترپونمایی فلورسنت (Fluorescent Treponemal Antibody -absorption (FTA-ABS) test) می‌باشد. تست FTA-ABS یک تست آنتی‌بادی فلوروسنت غیر مستقیم (Indirect) است. *ترپونما پالیدوم* تثبیت شده بر روی اسلایدهای شیشه‌ای به عنوان آنتی‌ژن استفاده می‌گردد. اسلاید با سرم بیمار پوشیده می‌شود و با عصاره‌ای از ترپونماهای غیر بیماریزا مخلوط می‌گردد. سپس آنتی‌بادی‌های آنتی هیومن نشان دار شده با فلورسئین اضافه می‌گردد تا حضور آنتی‌بادی‌های اختصاصی در سرم بیمار شناسایی شود. به خاطر اینکه تفسیر این تست‌ها از نظر تکنیکی مشکل می‌باشد، امروزه بیشتر آزمایشگاه‌ها از تست آگلوتیناسیون ذره‌ای ترپونما پالیدوم (Treponema pallidum Particle Agglutination (TP-PA) test) یا یکی از آنزیم ایمونواسی‌های (Enzyme Immunoassays (EIA)) اختصاصی استفاده می‌کنند. تست TP-PA یک تست آگلوتیناسیون میکروتیتر است. ذرات ژلاتین (Gelatin Particles) حساس شده با آنتی‌ژن‌های *ترپونما پالیدوم* را با رقت‌هایی از سرم بیمار مخلوط شوند. چنانچه آنتی‌بادی‌ها حضور داشته باشند، ذرات آگلوتینه می‌شوند. انواعی از EIAs اختصاصی بوجود آمده‌اند و به نظر می‌رسد که حساسیت (۸۰ تا ۹۵ درصد برای بیماری اولیه، ۱۰۰ درصد برای مرحله ثانویه و تاخیری) و اختصاصیتی (۹۶ تا ۹۹ درصد) شبیه به تست‌های FTA-ABS و TP-PA داشته باشند. این ایمونواسی‌ها به طور گسترده در کشورهای دارای امکانات محدود جایی که غربالگری با تست‌های غیرترپونمایی سنتی و استفاده از تست‌های ترپونمایی حساس‌تر از قبیل FTA-ABS عملی نیست، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

به علت اینکه واکنش‌های مثبت با تست‌های غیر ترپونمایی در طی فاز اول بیماری با تاخیر ظاهر می‌شوند، یافته‌های سرولوژی در بسیاری از بیمارانی که شانکرهای آن‌ها تازه ظاهر شده است، منفی می‌باشد. با این وجود، نتایج سرولوژی در طی ۳ ماه بعد از عفونت در همه بیماران مثبت شده و در بیماران درمان نشده دارای سیفلیس ثانویه، به صورت مثبت باقی می‌ماند. تیترهای آنتی‌بادی به تدریج در بیماران با سیفلیس درمان نشده کاهش می‌یابد و نتایج سرولوژی در تقریبا ۲۵ تا ۳۰ درصد کل بیماران مبتلا به سیفلیس تاخیری، منفی می‌گردند. از اینرو، محدودیت تست‌های غیر ترپونمایی میزان حساسیت را در بیماری اولیه و سیفلیس تاخیری کاهش می‌دهد. اگرچه نتایج تست‌های ترپونمایی معمولا در طول عمر فرد مبتلا به سیفلیس مثبت باقی می‌مانند، اما تست منفی در بیماران مبتلا به AIDS غیر قابل اعتماد می‌باشد.

درمان موفقیت آمیز سیفلیس اولیه یا ثانویه و به میزان کمتری سیفلیس تاخیری، باعث کاهش تیترهای اندازه‌گیری شده در تست‌های RPR و VDRL می‌گردد. بنابراین از این تست‌ها برای بررسی موثر بودن درمان (Effectiveness of Therapy) می‌توان استفاده نمود، هر چند تغییرات سرمی در بیمارانی که در مرحله پیشرفته بیماری هستند، بیمارانی که تیترهای اولیه بالایی دارند و افرادی که قبلا مبتلا به سیفلیس بوده‌اند، به آهستگی انجام می‌گیرد. تست‌های ترپونمایی در

کادر ۱–۲۹. شرایط مرتبط با نتایج مثبت کاذب تست سرولوژیک برای سیفلیس

تست‌های غیر ترپونمایی	تست‌های ترپونمایی
عفونت ویروسی (Viral Infection)	پیودرما (Pyoderma)
آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis)	آرتریت روماتوئید
لوپوس اریتماتوز سیستمیک (Systemic Lupus Erythematosus)	لوپوس اریتماتوز سیستمیک
بیماری‌های حاد یا مزمن	پسوریازیس (Psoriasis)
حاملگی (Pergnancy)	اولسراسیون crural (Crural ulceration)
ایمونیزاسیون اخیر (Recent immunization)	نئوپلاسم پوستی (Skin neoplasm)
معتادان تزریقی (Drug Addiction)	معتادان تزریقی
جذام (Leprosy)	عفونت قارچی (Mycoses)
مالاریا (Malaria)	بیماری لایم (Lyme disease)
تزریق متعدد خون (Multiple blood transfusions)	آکنه ولگاریس (Acne vulgaris)

مقایسه با تست‌های VDRL و RPR، کمتر تحت تاثیر درمان قرار می‌گیرند و تغییرات سرمی در کمتر از ۲۵ درصد بیمارانی که به طور موفقیت آمیزی در طی مرحله اولیه بیماری درمان شده اند، مشاهده می‌گردد.

واکنش‌های مثبت کاذب گذرا با تست‌های غیر ترپونمایی در بیماران مبتلا به بیماری‌های تب دار حاد، پس از ایمونیزاسیون و در زنان حامله دیده می‌شوند. واکنش‌های مثبت کاذب طولانی مدت اغلب در بیماران مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی مزمن یا عفونت‌هایی که کبد را درگیر می‌کنند و سبب تخریب بافتی شدید می‌شوند، اتفاق می‌افتد. اغلب واکنش‌های مثبت کاذب با تست‌های ترپونمایی در بیماران دارای سطوح ایمونوگلوبولین افزایش یافته و بیماری‌های خودایمنی، مشاهده می‌شوند (کادر ۱–۲۹).

تشخیص سیفلیس عصبی و سیفلیس مادرزادی می‌تواند گیج کننده باشد. تشخیص سیفلیس عصبی (Neurosyphilis) بر پایه علائم بالینی و یافته‌های

مورد بالینی ۲–۲۹. بیماری لایم در کانکتیکات

در سال ۱۹۷۷، Steere و همکارانش، اپیدمی از آرتریت را در کانکتیکات شرقی گزارش دادند. آن‌ها، یک گروه که شامل ۳۹ کودک و ۱۲ فرد بالغ که دچار تورم و درد در بعضی از مفاصل بزرگشان شده بودند، را مورد بررسی قرار دادند. بیشتر مطالعات در طول یک هفته یا کمتر انجام گرفت، اما تعدادی از این افراد این حملات را تا ماه‌ها داشتند. ۲۵ درصد از این بیماران به یاد داشتند که ضایعات پوستی قرمزی را ۴ هفته قبل از اینکه آرتریت در آن‌ها شروع شود، داشته‌اند. این اولین گزارش بیماری لایم بود، که از شهری در کانکتیکات جایی که اولین بار بیماری در آن تشخیص داده شد، بدست آمد. امروزه ما می‌دانیم که ضایعات قرمز رنگ (ضایعات اریتماتوز) خصوصیاتی از تظاهرات اولیه بیماری لایم می‌باشد. چند سال بعد از این گزارش، عامل بیماری لایم به نام *بورلیا بورگدورفری* جدا گردید.

آزمایشگاهی است. تست VDRL روی CSF بسیار اختصاصی است، اما حساس نیست. از اینرو یک VDRL مثبت تشخیص را تأیید می‌کند اما تست منفی سیفلیس عصبی را رد نمی‌کند. در مقابل، تست FTA–ABS CSF دارای حساسیت بالا اما اختصاصیت پایین است، که این به دلیل انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های ضدترپونمانی از خون به CSF می‌باشد. در این مورد، یک تست مثبت FTA-ABS به نفع سیفلیس عصبی است، اما تشخیصی نیست و تست منفی ضرورتاً تشخیص را رد خواهد نمود. نتایج تست سرولوژی مثبت در نوزادان مادران آلوده می‌تواند نشان دهنده انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های یا پاسخ ایمونولوژیک اختصاصی به عفونت مادرزادی باشد. این دو احتمال به وسیله اندازه‌گیری تیترهای آنتی‌بادی در سرم‌های نوزاد در طی یک دوره ۶ ماهه، قابل افتراق هستند. تیترهای آنتی‌بادی در نوزادان غیرآلوده در طی ۳ ماه از تولد به سطوح غیرقابل شناسایی کاهش می‌یابند اما در نوزادانی که مبتلا به سیفلیس مادرزادی هستند بالا باقی می‌مانند.

درمان، پیشگیری و کنترل

پنی‌سیلین (Penicillin) داروی انتخابی (Choice) جهت درمان عفونت‌های ناشی از *ترپونما پالیدوم* می‌باشد. جهت درمان مراحل اولیه سیفلیس می‌توان از یک تک دوز

داخل عضلانی بنزاتین پنی‌سیلین G با اثر طولانی مدت استفاده نمود، و سه دوز با فاصله‌های هفتگی جهت سیفلیس تاخیری و مادرزادی توصیه می‌شود. برای بیمارانی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند می‌توان از داکسی‌سایکلین یا آزیترومایسین به عنوان آنتی بیوتیک‌های جایگزین استفاده نمود. جهت درمان سیفلیس عصبی (Neurosyphilis) فقط از پنی‌سیلین استفاده می‌شود، به همین علت بیمارانی که به پنی‌سیلین حساس هستند باید حساسیت زدایی شوند. این مسئله نیز در مورد زنان حامله که نباید با تتراسایکلین‌ها درمان شوند، صدق می‌کند. شکست‌های درمانی با ماکرولیدها مشاهده شده است، بنابراین بیماران درمان شده با آزیترومایسین باید شدیداً تحت نظر قرار گیرند.

به علت اینکه واکسن‌های محافظت کننده موجود نیست، سیفلیس را فقط می‌توان از طریق استفاده از روش‌های جنسی ایمن، تماس مطمئن و درمان شریک‌های جنسی بیمارانی که عفونت آن‌ها اثبات گردیده است، کنترل نمود. کنترل سیفلیس و سایر بیماری‌های مقاربتی بعلت افزایش بی بند و باری جنسی در بین معتادان تزریقی و رفتارهای جنسی با خطر بالا در مردان همجنس‌باز، بسیار مشکل شده است.

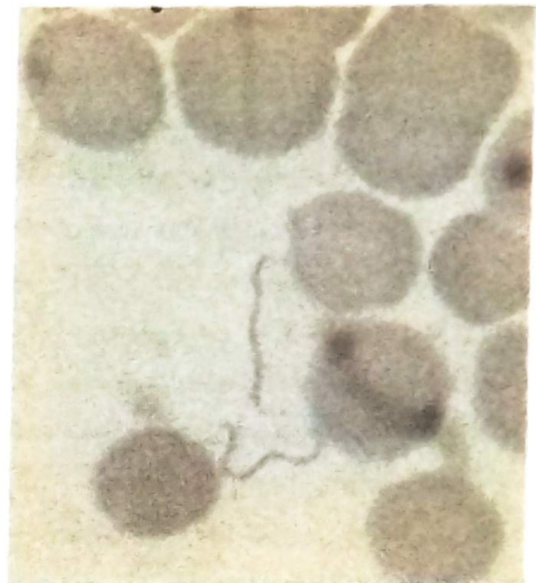
بورلیا

اعضا جنس *بورلیا* عامل دو بیماری مهم انسانی شامل بیماری لایم (Lyme Disease) و تب راجعه (Relapsing Fever) هستند. تاریخچه بیماری لایم مربوط به سال ۱۹۷۷ می‌باشد که گروهی از کودکان مبتلا به آرتریت در شهر لایم منطقه کانکتیکات شناسایی شدند. پنج سال بعد، بورگدورفر (W. burgdorfer)، اسپیروکت عامل این بیماری را کشف کرد. بیماری لایم یک بیماری منتقله از طریق کنه با علائم گوناگون شامل اختلالات پوستی، روماتالوژیک، عصبی و قلبی می‌باشد. در ابتدا گمان می‌رفت که تمام موارد بیماری لایم (بورلیوزلایم) توسط ارگانیسمی بنام بورلیا بورگدوفری بوجود می‌آیند. به هر حال، مطالعات بعدی مجموعه‌ای از ۱۰ گونه بورلیا عامل بیماری لایم در حیوانات و انسان‌ها را نشان داد. سه گونه (*بورلیا بورگدورفری* (*B. burgdorferi*)، بورلیا گارینی (*B. garinii*)، *بورلیا افضلی* (*B. afzelii*)) باعث بیماری انسانی می‌شوند. بورلیا بورگدورفری بیشتر در ایالات متحده آمریکا و اروپا و *بورلیا گارینی* و *بورلیا افضلی* در اروپا و مرکز تا شرق آسیا یافت می‌شوند. در این فصل بحث بر روی عفونت‌های *بورلیا بورگدورفری* متمرکز می‌گردد.

تب راجعه یک بیماری تب دار بوده که با دوره‌های تب رجعت‌کننده و سپتی سمی که به وسیله دوره‌های بدون تب مجزا می‌شوند، شناخته می‌شود. دو فرم بیماری تشخیص داده شده است. *بورلیا رکورانتیس* (*Borrelia recurrentis*) عامل تب راجعه اپیدمیک یا شپشی (Epidemic or Louse-borne Relapsing Fever) که از طریق شپش بدن انسان (*پدیکولوس هومنوس* (*Pediculus humanus*)) از فردی به فردی دیگر انتقال می‌یابد. تب راجعه اندمیک (Endemic Relapsing Fever) ناشی از ۱۵ گونه بورلیا می‌باشد و از طریق کنه‌های نرم (soft ticks) آلوده مربوط به جنس *اورنیتودوروس* (*Ornithodoros*) منتقل می‌شوند.

فیزیولوژی و ساختار

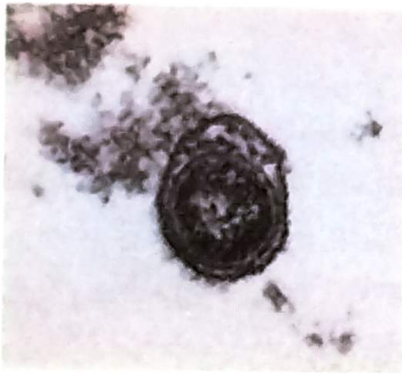
اعضاء جنس *بورلیا*، با معرف‌های رنگ گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند و به عنوان گرم مثبت یا گرم منفی در نظر گرفته نمی‌شوند، به هرحال آنها همانند باکتری‌های گرم منفی دارای یک غشاء خارجی می‌باشند. آن‌ها از سایر اسپیروکت‌ها بلندتر به نظر می‌آیند (۸ تا ۳۰ میکرومتر طول و ۰/۲ تا ۰/۵ میکرومتر عرض)، با رنگ‌های آنیلینی (مثل گیسما (Giemsa) یا رایت (Wright)) به خوبی رنگ می‌گیرند، و در اسمیر تهیه شده از خون محیطی بیماران مبتلا به تب راجعه، به راحتی توسط میکروسکوپ نوری مشاهده می‌شوند، اما این موارد ذکر شده در مورد عامل ایجاد کننده بیماری لایم صدق نمی‌کند (ارگانیسم‌های بسیار کمی دیده می‌شوند) (شکل‌های ۴-۲۹ و ۵-۲۹). بورلیاها میکروآئروفیل (Microaerophilic) بوده و دارای نیازهای غذایی پیچیده‌ای هستند (یعنی نیاز به N- استیل گلوکز آمین، اسیدهای چرب زنجیره بلند اشباع و غیر اشباع، گلوکز و اسیدهای آمینه دارند) که سبب می‌شود آنها در آزمایشگاه به سختی رشد کنند. گونه‌هایی که کشت آن‌ها با موفقیت انجام شده، زمان تقسیمی برابر ۱۸ ساعت یا بیشتر داشته‌اند. از آنجایی که کشت معمولاً ناموفق است، تشخیص بیماری ایجاد شده توسط بورلیاها به وسیله

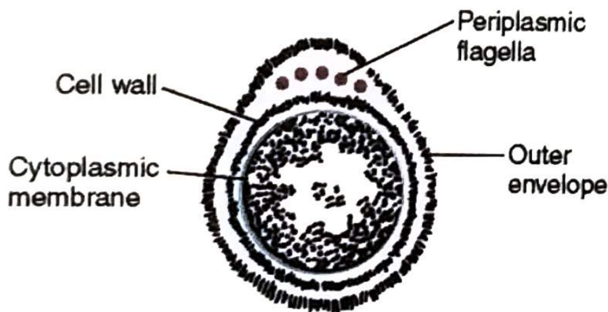

شکل ۴-۲۹. ارگانیسم‌های *بورلیا* در خون این فرد مبتلا به تب راجعه اندمیک مشاهده می‌شوند (رنگ آمیزی گیمسا).

مشاهده میکروسکوپی (تب راجعه) یا سرولوژی (بیماری لایم) صورت می‌گیرد.

بیماریزایی و ایمنی

رشد بورلیاها هم در ناقل‌های بندپا و هم در میزبان‌های پستاندار توسط بیان ژن افتراقی با تنظیم فرودست و فرادست پروتئین‌های سطح خارجی (Outer Surface Proteins) انجام می‌گیرد. به عنوان مثال پروتئین A سطح خارجی ((Outer Surface Protein A(OspA)) روی سطح *بورلیا بورگدورفری* ساکن در قسمت میانی معده کنه‌های تغذیه نکرده، بیان می‌شود. این پروتئین به طور اختصاصی به پروتئین‌های معده (Gut Proteins) می‌چسبد. به محض تغذیه، بیان این پروتئین سرکوب می‌شود و اجازه می‌دهد اسپیروکت‌ها به طرف غده‌های بزاقی مهاجرت کنند و بیان پروتئین C سطح خارجی (Outer surface protein C [OspC]) که به نظر می‌رسد برای انتقال (Transmission) ارگانیسم از کنه‌ها به پستانداران بسیار مهم می‌باشد، افزایش می‌یابد. متاسفانه، دانستن توالی کامل ژنوم *بورلیا بورگدورفری* منجر به درک واضح این موضوع که چگونه این ارگانیسم می‌تواند بیماری ایجاد کند، نمی‌شود. هنگامی که اریتمای مهاجر به وجود می‌آید ارگانیسم‌های *بورلیا بورگدورفری* به تعداد کمی در پوست وجود دارند. این موضوع به وسیله کشت ارگانیسم از ضایعات پوستی یا شناسایی اسیدهای نوکلئیک باکتریایی





شکل ۵-۲۹. میکروگراف الکترونی و طراحی یک برش عرضی از *بورلیا بورگدورفری* عامل بیماری لایم. بخش مرکزی پروتوپلاسم باکتری توسط غشاء سیتوپلاسمی و دیواره سلولی احاطه شده است. در سطح خارجی باکتری پوشش خارجی یا غلاف قرار دارد. تاژک‌های پری پلاسمیک (که فیبریل‌های محوری نیز نامیده می‌شوند) در بین بخش مرکزی پروتوپلاسمیک و پوشش خارجی قرار دارند . این تاژک‌ها از یک قطب باکتری خارج شده و به دور هسته پروتوپلاسمیک پیچیده شده‌اند.

به وسیله تکثیر PCR نشان داده شده است، با این وجود، تست‌های کشت و PCR در فاز اولیه بیماری نسبتاً غیرحساس می‌باشند و در آزمایشگاه‌های بالینی به طور وسیع در دسترس نمی‌باشند. علاوه براین، اسپیروکت‌ها به فراوانی از مواد بالینی بیماری تاخیری جدا می‌شوند. هنوز مشخص نشده است که آیا ارگانیسم‌های زنده سبب این تظاهرات تاخیری بیماری می‌شوند یا آیا آنها نشان‌دهنده واکنش متقاطع ایمنولوژیک به آنتی‌ژن‌های بورلیا می‌باشند. اگرچه پاسخ ایمنی علیه ارگانیسم در هنگامی که ضایعات پوستی تازه به وجود می‌آیند ضعیف است، اما آنتی‌بادی‌ها در طی ماهها تا سال‌ها بوجود می‌آیند و مسئول ایجاد پاکسازی با واسطه کمپلمان بورلیاها می‌باشند.

درک ما از مکانیسم‌هایی که ارگانیسم‌ها به وسیله آنها سبب تب راجعه می‌شوند، کامل نیست. اعضاء این جنس توکسین‌های شناخته شده‌ای را تولید نمی‌کنند

و ســریعا با بالا رفتن پاسـخ آنتی‌بادی اختصاصی از بین می‌روند. دوره‌های تــب و بدون تب در تب راجعه به دلیل توانایی بورلیاها در تغییر دادن خاصیت آنتی‌ژنی (Antigenic Variation) خود می‌باشد. این اسپیروکت‌ها تعداد زیادی از ژن‌های هومولوگ با ژن OspC را حمل می‌کنند ولی در هر زمان تنها یک ژن بیان می‌شـود. زمانی که آنتی‌بادی‌های اختصاصی تشکیل می‌شوند، آگلوتیناسیون با لیز وابسته به کمپلمـــان رخ می‌دهد و بورلیاها به ســرعت از خون پاک می‌شوند. به هر حال، تغییر بیان خانواده ژنی در هر نسل با فراوانی 10^{-3} تا 10^{-4} رخ می‌دهد. از اینرو جمعیت جدیدی از اسپیروکت‌ها با پوشش لیپوپروتئینی جدید در خون ظاهر خواهند شد و پیشرو یک دوره تب جدید است. به دلیل این تغییرات آنتی‌ژنیک تست‌های ســرولوژی برای تشخیص تب راجعه مورد استفاده قرار نمی‌گیرند.

اپیدمیولوژی

علیرغم شناسایی نسبتاً اخیر بیماری لایم در ایالات متحده آمریکا، مطالعات گذشته‌نگر نشان داده‌اند که بیماری برای سال‌های زیادی در آمریکا و دیگر کشورها وجود داشته اســت. بیماری لایم در ۶ قاره، در بسیاری از کشورها و در تمام ایالت‌های آمریکا شرح داده شده است. بروز بیماری به طور ناباورانه‌ای بین ســال ۱۹۸۲ (۴۹۷ مورد گزارش شد) و ســال ۲۰۱۷ (۴۲۷۴۳ مورد گزارش شــد) افزایش یافته است. بیماری لایم در ایالات متحده بیماری منتقله از طریق ناقل (Vector-borne Disease) به حســاب می‌آید. در سال ۲۰۱۲، ۹۵ درصــد موارد بیماری لایــم از دو کانون اصلی در ایالات متحده آمریکا شــامل ایالت‌های شــمال شرقی و آتلانتیک میانی (ماین تــا ویرجینیا)، بالای میانه غربی (مینوسوتا و ویسکونســین) گزارش شدند. کنه‌های سخت (Hard Ticks) ناقلین اصلی بیماری لایم می‌باشند: *ایکسودس اســکاپولاریس* (*Ixodes scapularis*) در شــمال شرقی، آتلانتیک میانی و میانه غربی و ایکســودس پاسیفیکوس (*Ixodes pacificus*) در ســاحل غربی به عنوان ناقل عمل می‌کنند. *ایکسودس ریسینوس* (*Ixodes ricinus*) ناقل مهم در اروپا و *ایکسودس پرسولکاتوس* (*Ixodes persulcatus*) ناقل مهم در اروپای شــرقی و آسیا می‌باشد. میزبان‌هایی مخزن عمده بیماری در ایالات متحده شامل: موش پا سفید و گوزن دم سفید می‌باشند. موش پا سفید (White-footed Mouse) میزبـــان اصلی اشــکال لاروی و نمفی گونه‌های ایکســودس بوده و گونه‌های ایکسودس بالغ به گوزن دم ســفید (White-tailed Deer) حمله می‌کنند. چون مرحله نمفی عامــل بیش از ۹۰ درصد موارد ثبت شــده بیماری می‌باشند، بنابراین موش میزبانی است که بیشتر با بیماری انسانی مرتبط می‌باشد.

لارو *ایکســودس* زمانی که روی موش مخزن تغذیه می‌کند، آلــوده می‌گردد. در اواخر بهــار، لاروها تبدیل به نمف شــده و تغذیــه دوم خونی را انجــام می‌دهند که در این مرحله انســان‌ها نیز می‌توانند به عنــوان میزبان‌های تصادفی درگیر شــوند. اگرچه بورلیاهــا در بزاق کنه‌ها در طی یک دوره طولانی تغذیه (۴۸ ســاعت یا بیشــتر) قابل انتقال هستند، اما بیشتر بیماران متوجه گزش کنه نمی‌شوند زیرا که نمف کوچک به اندازه یک دانه خشخاش می‌باشد. نمف‌ها در اواخر تابســتان به حشره‌های بالغ تبدیل شده و ســومین مرحله تغذیه‌ای را انجام می‌دهد. اگرچه گوزن دم ســفید میزبان طبیعی است ولی انسان‌ها در این مرحله نیز می‌توانند آلوده شــوند. اکثر بیماران آلوده در ماه‌های ژوئن و جولای شناسایی می‌شوند، هر چند که بیماری در سراسر سال می‌تواند رخ دهد.

همانطور که قبلاً گفته شــد، عامــل اصلی تب راجعه اپیدمیک بورلیــا رکورانتیس (*B. recurrentis*) می‌باشــد، ناقل انسانی آن شپش (Louse) بوده و انسان‌ها تنها مخزن (Reservoir) آن می‌باشــند (شکل ۶-۲۹). شپش‌ها پس از تغذیه بر روی بدن فرد مبتلا، آلوده می‌شــوند. ارگانیسم‌ها بلعیده می‌شوند، از دیواره معده عبور می‌نمایند و در همولنف (Hemolymph) تکثیــر می‌یابند. اعتقاد بر این اســت که بیماری منتشــر در شــپش رخ نمی‌دهــد، از اینرو عفونت انســانی زمانی اتفاق می‌افتد که شپش‌ها در طی تغذیه بر روی پوســت انسان له شــوند. به خاطر اینکه شپش آلوده بیش از چنــد ماه زنده نمی‌ماند، باقی مانــدن بیماری نیاز به شرایط غیر بهداشــتی و تراکم جمعیت (به عنوان مثال جنگ‌ها و بلایای طبیعی) که اجازه می‌دهند انســان‌ها به فراوانی با شپش آلوده در تماس باشند، دارد. اگرچه در قرن گذشته اپیدمی‌های تب راجعه شپشــی از اروپای شرقی تا غربی گسترده بود، ولی امروزه این بیماری به اتیوپی، اریترا،

Infection	Reservoir	Vector
Relapsing fever epidemic (louse-borne)	Humans	Body louse
Relapsing fever endemic (tick-borne)	Rodents, soft ticks	Soft tick
Lyme disease	Rodents, deer, domestic pets, hard ticks	Hard tick

شکل ۶-۲۹. اپیدمیولوژی عفونت‌های *بورلیا*.

سومالی و سودان محدود می‌باشد.

چندین ویژگی، تب راجعه اندمیک را از تب راجعه اپیدمیک متمایز می‌کند. تب راجعه اندمیک منتقله از طریق کنه (Tick-borne Endemic Relapsing Fever) یک بیماری مشترک بین انسان و حیوانات (Zoonotic Disease) بوده و جوندگان، پستانداران کوچک و کنه‌های نرم (گونه‌های *اورنیتودوروس*) مخازن اصلی بیماری به حساب می‌آیند و بسیاری از گونه‌های بورلیا مسئول ایجاد این بیماری می‌باشند. برخلاف عفونت‌های منتقل شونده از طریق شپش، بورلیاهای عامل بیماری اندمیک، در کنه‌ها عفونت منتشره ایجاد می‌کنند. علاوه براین، بندپایان می‌توانند زنده بمانند و به عنوان مخزن اندمیک عفونت از طریق انتقال تخمدانی (Transovarian Transmission) عمل کنند. همچنین، کنه‌ها در فواصل بین دوره‌های تغذیه‌ای برای ماه‌ها می‌توانند زنده بمانند. سابقه نیش کنه ممکن است مورد توجه قرار نگیرد زیرا کنه‌های نرم عمدتا در شب تغذیه می‌کنند و فقط برای چند دقیقه با سطح پوست تماس دارند. کنه‌ها زخم محل گزش را با بورلیاهای موجود در بزاق یا مدفوع خود، آلوده می‌نمایند. بیماری منتقله از طریق کنه، انتشار جهانی دارد و این انتشار با توزیع کنه‌های *اورنیتودوروس* مطابقت دارد. در ایالات متحده آمریکا بیماری عمدتاً در ایالت‌های غربی دیده می‌شود که در واشینگتن و کالیفرنیا از همه شایع‌تر است. در سراسر جهان بیماری در مکزیک، آمریکای مرکزی و جنوبی، مدیترانه، آسیای مرکزی و نقاط زیادی از آفریقا دیده می‌شود.

بیماری‌های بالینی

بیماری لایم

تشخیص بالینی بیماری لایم (Lyme Disease) به دلیل تظاهرات گوناگون بیماری ناشی از *بورلیا بورگدورفری* (*B. burgdorferi*) و سایر گونه‌های *بورلیا* و همچنین فقدان تست‌های تشخیصی قابل اطمینان، دشوار می‌باشد. تعاریف بالینی و آزمایشگاهی بیماری لایم، که توسط مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) ارائه گردیده است در کادر ۲-۲۹ خلاصه شده است. مطالب ارائه شده در پاراگراف بعد، در توصیف بیماری لایم در ایالات متحده می‌باشد. فراوانی ضایعات پوستی و تظاهرات تاخیری بیماری مشاهده شده در کشورهای دیگر با ایالات متحده متفاوت می‌باشد.

بیماری لایم در ابتدا به صورت عفونت موضعی نمایان می‌شود و سپس به یک مرحله منتشر کننده اولیه پیشرفت می‌کند و اگر درمان نشود، می‌تواند به مرحله تاخیری پیشرفت نماید. بعد از دوره کمون ۳ تا ۳۰ روزه، یک یا چند زخم واضح پوستی به طور تیپیک در محل گزش کنه نمایان می‌شود. ضایعه (اریتمای مهاجر (Erythema Migrans)) به صورت یک ماکول یا پاپول کوچک ظاهر شده و سپس طی چند هفته بعد بزرگ شده و در نهایت یک منطقه‌ای به قطر ۵ سانتی‌متر تا بیشتر از ۵۰ سانتی‌متر را در بر می‌گیرد (شکل ۷-۲۹). ضایعه معمولا دارای یک حاشیه قرمز پهن بوده و همزمان که ضایعه گسترش می‌یابد از مرکز محو می‌شود. با این وجود، اریتما، تشکیل وزیکول و نکروز مرکزی نیز می‌توانند دیده شوند. ضایعه پس از چند هفته محو و ناپدید شده، با این وجود ضایعات موقت جدید ممکن است به دنبال آن ظاهر شوند. اگرچه ضایعه پوستی مشخصه بیماری لایم می‌باشد امّا پاتوگونومیک نیست. یک ضایعه پوستی مشابه در ارتباط با بیماری اتیولوژی ناشناخته (STARI یا بیماری راش مرتبط با کنه جنوبی (Southern Tick-associated Rash Illness)) بعد از نیش زدن کنه *امبلیوما آمریکانوم* (*Amblyomma americanum*) (کنه ستاره تک (Lone Star tick)) رخ می‌دهد. این کنه‌ها در نواحی مرکزی جنوب و جنوب‌شرقی ایالات متحده آمریکا یافت می‌شوند و با *بورلیا بورگدورفری* آلوده نیستند. سایر علایم و نشانه‌های اولیه بیماری لایم شامل بی قراری، خستگی شدید، سر درد، تب، لرز، دردهای عضلانی -

کادر ۲-۲۹. تعریف بیماری لایم

تعریف مورد بالینی

هر یک از موارد زیر:
- اریتما مهاجر (قطر حدوداً ۵ سانتی متر).
- حداقل یک تظاهر تاخیری (یعنی درگیری ماهیچه اسکلتی سیستم عصبی یا سیستم قلبی عروقی) و تأیید آزمایشگاهی عفونت.

معیارهای آزمایشگاهی جهت تشخیص

حداقل یکی از معیارهای زیر:
- جداسازی بورلیا بورگدورفری.
- اثبات سطوح تشخیصی آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبولین IgM یا IgG علیه اسپیروکت‌ها.
- افزایش قابل توجه تیتر آنتی‌بادی بین نمونه‌های سرمی حاد و نقاهت.

Ig، ایمونوگلوبولین.



شکل ۷-۲۹. راش اریتمای مهاجر روی ران پسر نویسنده (PRM). مرحله نمفی *ایکسودس* گرسنه ۳ روز پس از تماس مشاهده شد. بیست روز بعد، راش همراه با درد موضعی ظاهر شد و قطر آن به ۵ سانتی‌متر افزایش یافت و از ناحیه مرکزی محو شد. راش در طی یک هفته درمان با داکسی سایکلین ناپدید گشت، عفونت به وسیله کشت بیوپسی تأیید شد و بیماری بدون عوارض ثانویه بهبود یافت.

استخوانی، میالژی و لنفادنوپاتی می‌باشند. این علایم به طور متوسط ۴ هفته باقی می‌مانند.

انتشار خونی در بیماران درمان نشده روزها تا هفته‌ها پس از عفونت اولیه رخ خواهد داد. این مرحله به وسیله علائم سیستماتیک بیماری (به طور مثال، خستگی شدید، سر درد، تب و بی قراری)، درد مفاصل و درد عضلات، ضایعات اریتماتوز پوستی، اختلال قلبی و علائم عصبی



شکل ۸-۲۹. آتروفی مزمن آکرودرماتیت. ضایعات پوستی قرمز- آبی (Bluish-red skin lesions) خاص تظاهرات منتشره تاخیری بورلیوز لایم).

مشخص می‌گردد. تقریبا ۶۰ درصد بیماران مبتلا به بیماری لایم درمان نشده دچار آرتریت (Arthritis) خواهند شد و معمولا زانو را درگیر می‌کند، تقریبا در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد تظاهرات عصبی (Neurologic Manifestations) (شایع‌ترین آن فلجی عصب صورت)، و ۵ درصد اختلالات قلبی (معمولا با درجه‌های متفاوتی از نارسایی احتقانی قلبی) بوجود خواهند آمد.

تظاهرات مرحله تاخیری (Late Stage) بیماری لایم در افرادی که درمان نشده‌اند می‌توانند ماه‌ها تا سال‌ها پس از عفونت اولیه بوجود آیند. آرتریت به طور متناوب باعث درگیری یک یا چند مفصل می‌شود. درگیری پوستی مزمن همراه با از دست دادن رنگ و تورم (آتروفی مزمن آکرودرماتیت (Acrodermatitis Chronica Atrophicans [ACA])، شکل ۸-۲۹) در بیماری لایم که در اروپا دیده می‌شود شایع‌تر است. وجود بیماری لایم علامت دار مزمن در افرادی که به طور مناسب درمان شده‌اند به طور قطعی شرح داده نشده است.

تب راجعه

تظاهرات بالینی تب راجعه اپیدمیک منتقله از شپش و تب راجعه اندمیک منتقله از کنه اساسا شبیه به هم می‌باشند، اگرچه یک اسکار خارش دار کوچک ممکن است در مکان گزش کنه ظاهر شود (مورد بالینی ۳-۲۹). بعد از دوره کمون ۱ هفته‌ای، بیماری با شروع ناگهانی لرزهای تکان دهنده، تب، درد های عضلانی و سردرد،

شروع می‌شود. بزرگی کبد و طحال (هپاتواسپلنومگالی) نیز شایع می‌باشـــند. این علائم با فاز باکتریمی بیماری مرتبط بـــوده و پس از ۳ تا ۷ روز زمانـــی که بورلیاها از خون پاک می‌شـــوند، از بین می‌روند. باکتریمـــی و تب بعد از ۱ هفته دوره بدون تب، دوباره بر می‌گردند. در این مرحله و مراحل بعدی دوره‌های تب‌دار، علائم بالینی معمولاً خفیف‌تر بوده و بـــرای مدت کوتاه‌تری در طی ایـــن مرحله و بعدی باقی می‌ماننـــد. در بیماری اپیدمیک منتقله از شـــپش فقط یک بار عود رخ می‌دهد که از مشخصات این بیماری است، در حالی که در بیماری اندمیک منتقل شونده از طریق کنه ۱۰ بار عود رخ می‌دهد. دوره بالینی و پیامد تب راجعه اپیدمیک بســـیار شدیدتر از آنچه در بیماری اندمیک وجود دارد، است ولی ممکن اســـت این پیامد به وضعیت فقر بهداشتی بیمار نیز مربوط باشد. مرگ و میر ناشی از بیماری اندمیک کمتر از ۵ درصد اســـت، اما در بیماری اپیدمیک منتقل شونده از طریق شـــپش، مرگ و میر به ۷۰ درصد می‌رسد. مرگ به علت نارسایی قلبی، نکروز کبد یا خونریزی مغزی می‌باشد (مورد بالینی ۳-۲۹).

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

به دلیـــل اینکـــه *بورلیـــا بورگدورفری* به نـــدرت در نمونه‌های بالینی دیده می‌شـــود، آزمایش میکروســـکوپی خون یـــا بافت‌های بیماران مبتلا بـــه بیماری لایم توصیه نمی‌شـــود. بورلیاهایی که عامل تب راجعه هستند، در طی دوره تب‌دار در اســـمیرهای خون رنگ‌آمیزی شده با گیمسا (Giemsa) یـــا رایت (Wright) می‌توانند دیده شـــوند. این حساس‌ترین روش جهت تشـــخیص تب راجعه بوده و در بیش از ۷۰ درصد بیماران، اسمیرها برای ارگانیسم‌ها مثبت می‌باشند.

کشت

برخی بورلیاها شامل *بورلیا رکورانتیس* و *بورلیا هرمسی* (عامل شایع تب راجعه اندمیک در ایالات متحده) را می‌توان در شـــرایط آزمایشگاه بر روی محیط‌های اختصاصی کشت داد. کشت‌ها در اغلب آزمایشگاه‌های بالینی به ندرت انجام می‌شـــوند، زیرا این محیط‌ها به آسانی در دسترس نیستند و ارگانیسم‌ها رشد کندی روی این محیط‌ها دارند. کشت *بورلیا بورگدورفری* با موفقیت‌های اندکی همراه بوده است، هر چند که می‌توان جداسازی را با استفاده از محیط‌های اختصاصی بهبود بخشـــید. با این وجود، حساســـیت کشت برای همه نمونه‌ها بجز در موارد ضایعه اولیه پوستی، پایین می‌باشد.

تست‌های بر پایه اسیدنوکلئیک

تکنیک‌های تکثیر اســـید نوکلئیک حساسیتی در حدود ۶۵ تا ۷۵ درصد برای بیوپسی‌های پوستی، ۵۰ تا ۸۵ درصد برای مایع مفصلی و ۲۵ درصد برای نمونه‌های CSF گرفته شـــده از بیماران مبتلا به بیماری لایم دارند. این تســـت‌ها معمولاً محدود به آزمایشگاه‌های تحقیقاتی و رفرانس هستند و نتایج تست‌ها باید توسط کشت یا سرولوژی تایید شوند.

شناسایی آنتی‌بادی

تســـت‌های سرولوژی در تشـــخیص تب راجعه مفید نمی‌باشند چون بورلیاهایی که سبب این وضعیت می‌شوند، دچار تغییرات فاز آنتی‌ژنی (Antigenic Phase Variation) می‌گردند. در مقابل، تست سرولوژی (Serologic Testing) یک تســـت تشـــخیص انتخابی (Choice) بـــرای بیماران مشـــکوک به بیماری لایم محسوب می‌شـــود. شایع‌ترین تست‌های مورد استفاده شـــامل آزمایش ایمونوفلوروسنت ((Immunofluorescence Assay (IFA) و ایمونواســـی آنزیم (EIA) می‌باشـــند. سازمان غذا و دارو ایالات متحده آمریکا بیش از ۷۰ تســـت سرولوژی برای تشخیص بیماری لایم تأیید کرده اســـت. متاسفانه همه تست‌های سرولوژی در طی فاز حاد اولیه بیماری، نســـبتا غیر حســـاس هستند. آنتی‌بادی‌های IgM، دو تا چهار هفته پس از شروع اریتمای مهاجر در بیماران درمان نشده، ظاهر شده و سطوح آن‌ها ۶ تا ۸ هفته پس از بیماری به حداکثر می‌رســـد و دوباره پس از ۴ تا ۶ ماه به میزان نرمـــال کاهش می‌یابند. در بیمارانی که دارای عفونت پایدار هستند سطح IgM ممکن است بالا باقی بماند. آنتی‌بادی‌های IgG بعدا ظاهر می‌شـــوند. سطح آن‌هـــا ۴ تا ۶ ماه بعـــد از بیماری به حداکثر می‌رســـد و در طی تظاهرات تاخیری بیماری ثابت می‌ماند. بنابراین بیشتر بیماران دارای عوارض تاخیری بیماری لایم، آنتی‌بادی‌های قابل شناســـایی بر علیه *بورلیا بورگدوفری* را دارند، هر چند که ســـطح آنتی‌بادی‌ها ممکن است در بیماران درمان شده با آنتی‌بیوتیک‌ها کاهش یابد. شناسایی آنتی‌بادی‌ها در مایع

مورد بالینی ۳-۲۹. شـیوع تب راجعه منتقل شونده از طریق کنه

در آگوست سال ۲۰۰۲، مرکز بهداشت نیومکزیکو، شیوعی از تب راجعه منتقل شده توسط کنه را اعلام کرد. تقریبا ۴۰ نفر از یک خانواده در خوابگاهی در کوه‌های شمال نیومکزیکو، گرد آمده بودند. بعضی از آن‌ها، تمام شب در خوابگاه، خواب بودند. تعـدادی از آن‌ها ۳ روز قبل از این حادثـه، برای تمیز کردن خوابگاه اشغال نشده، حضور یافتند. چهار روز بعد از این حادثه، یکی از آن‌ها با نشـانه‌هایی از سابقه ۲روز تب، لرز، میالژی و راش خارش دهنده در بازو به بیمارسـتان محلی مراجعه کرد. اسـپیروکت‌هایی در اسـمیر خون محیطی او، مشاهده شدند. ۱۴ نفر هم دچار نشـانه‌های بالینی پیشرفته‌ای از جمله: تب، سـردرد، آرترالژی و میالژی شـدند. مواد لانه خرگوش داخل دیوار خوابگاه مشـاهده شد. این شـیوع از تب راجعه اندمیک مثالـی از خطـرات رویارویی با کنه‌هایی کـه روی خرگوش عفونی تغذیه می‌کنند، را نشان می‌دهد. این حقیقت که معمولا گزش کنه به یاد نمی‌آید، به این خاطر اسـت که تغذیه کنه‌ها در طول شب برای مدت کوتاهی انجام می‌گیرد. تب راجعه از نوع بیماری‌های تب دار می‌باشد.

مغزی نخاعی (CSF) مدرک قوی بر بورلیوز عصبی می‌باشد.

اگرچه واکنش‌های متقاطع غیرشـایع می‌باشند، اما نتایج مثبت سـرولوژی، به ویژه اگر تیترها پایین باشد، باید با دقت تفسیر شود (کادر ۳-۲۹). بیشتر واکنش‌های مثبت کاذب در بیماران مبتلا به سیفلیس روی می‌دهد. این نتایج کاذب را می‌توان با انجام یک تسـت غیر ترپونمایی برای سیفلیس برطرف نمود که نتیجه آن در بیماران مبتلا به لایم منفی است. آنالیز وسترن بلات (Western Blot Analysis) جهت تایید اختصاصی واکنش مثبت EIA یا IFA اسـتفاده می‌شود. نمونه‌ای که با واکنش IFA یا EIA منفی می‌شوند نیاز به تست‌های اضافی ندارند. راهنمایی‌هایی برای تفسیر وسـترن بلات‌ها در وب سـایت CDC موجود می‌باشـند (www.cdc.gov). هتـروژن بـودن آنتی‌ژن‌هـا در *بورلیا بورگدورفری* و دیگر گونه‌های *بورلیا* که سبب بیماری لایم می‌شـوند روی حساسیت تست موثر می‌باشند. اهمیت این مشـکل در ایالات متحده نامشخص است، اما باید در آسیا و اروپا مهم باشـد، زیرا در آنجا خیلـی از گونه‌های بورلیا یافت شده‌اند که سبب بیماری لایم می‌شوند. در حال حاضر تست‌های سرولوژیکی باید به عنوان تأییدی در نظر گرفته شـوند و در فقدان تاریخچه مناسب و علائم بیماری لایم، نباید انجام شوند.

کادر ۳-۲۹. باکتری‌ها و بیماری‌های مرتبط با واکنش متقاطع در تست‌های سرولوژی برای بورلیوز لایم

ترپونما پالیدوم
اسپیروکت‌های دهانی
سایر گونه‌های بورلیا
آرتریت روماتوئید جوانان
آرتریت روماتوئید
لوپوس اریتماتوز سیستمیک
منونوکلئوز عفونی
اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد

درمان، پیشگیری و کنترل

تظاهـرات اولیه بیماری لایم به طـور موثری با تجویز خوراکی آموکسی سیلین (Amoxicillin)، داکسی سایکلین (Doxycycline) یـا سفوروکسـیم (Cefuroxime) کنتـرل می‌شـوند. درمان آنتی بیوتیکی احتمال و شـدت عوارض تاخیـری را کم می‌کنـد. علیرغم این مداخـلات دارویی، آرتریـت لایم و آتروفی مزمـن آکرودرماتیت در تعداد کمی از بیماران روی می‌دهد. سفوروکسـیم، داکسی سایکلین یا آموکسی‌سیلین خوراکی جهت درمان این تظاهرات استفاده می‌شـوند. بیماران با آرتریت عود کننده یا بیماری سیسـتم عصبی مرکزی یا محیطی معمولا نیازمند به درمان با تزریق داخل وریدی سفتریاکسـون، سفوتاکسـیم یا پنی‌سیلین G دارند. درمان قبلی بیماران با علائم مزمن (سـندروم پس از بیماری لایـم [post-Lyme Disease Syndrome]) باید به صورت علامتی درمان شـوند، چرا که شواهدی وجود ندارد که دوره‌های گوناگون آنتی بیوتیک‌های خوراکی یا تزریقی، علائم را از بین ببرند.

تـب راجعـه بـه طـور موثـر بـا تتراسـایکلین‌ها (Tetracyclines) یـا پنی‌سـیلین‌ها (Penicillins) درمان شده اسـت. تتراسـایکلین‌ها داروهای انتخابی (Choice) هسـتند اما در زنـان حامله و بچه‌های جـوان نباید مورد اسـتفاده قرار گیـرد. واکنـش جاریـش- هرکس‌هایمر (Jarisch-Herxheimer Reaction) (ظاهـری شـبیه به شوک همراه با تند مزاجی‌ها، لکوپنی، افزایش درجه حرارت بدن و کاهش فشـار خون) در بیماران چند سـاعت بعد از درمان ایجاد شـده و باید به دقت کنترل گردد. این واکنش با کشته شدن سریع بورلیاها و امکان آزاد شدن محصولات

سمی (Toxic Products) مرتبط است.

پیشگیری از بیماری‌های *بورلیا* منتقل شونده از طریق کنـه شـامل دوری از کنه‌ها و مخزن‌هـای طبیعی آن‌ها، پوشـیدن لباس‌های محافظت کننده (مثل شلوارهای بلند که داخل جوراب‌ها وارد شوند) و استفاده از دفع کننده‌های حشـرات می‌باشد. کنترل جوندگان نیز در پیشگیری از تب راجعـه اندمیک دارای اهمیت می‌باشـد. بیماری اپیدمیک منتقله شونده از طریق شپش از طریق استفاده از اسپری‌های ضد شپش و بهبود شرایط بهداشتی، کنترل می‌گردد.

هیچ واکسـنی جهت تب راجعه در دسترس نمی‌باشد. واکسـن نوترکیب تهیه شـده علیه آنتی‌ژن OspA بورلیا بورگدورفری در سال ۲۰۰۲ از بازار جمع‌آوری شد.

لپتوسپیرا

طبقه بندی جنس *لپتوسپیرا* منجر به سردرگمی زیادی شده است. به طور متداول این جنس به وسیله خصوصیات فنوتیپی، ارتباطات سرولوژیکی و بیماریزایی گروه‌بندی شده است. سـویه‌های بیماریزا در گونه لپتوسـپیرا اینتروگانس (*Leptospira interrogans*) و سـویه‌های غیر بیماریزا در گونه *لپتوسـپیرا بیفلکسـا* (*Leptospira biflexa*) قرار داده شـده‌اند. هر کدام از این دو گونه دارای سرووارهای (یعنی گروههای متفاوت از نظر سـرولوژیکی) زیادی هسـتند. اگرچه ایـن الگوی طبقه‌بندی در متون وجـود دارد، اما با آنالیز اسیدهای نوکلئیک که جنس را به سه جنس همراه با ۲۴ گونه در جنس *لپتوسپیرا* تقسیم می‌کند، مطابقت ندارد. برای جلوگیری از سردرگمی‌ها، لپتوسپیراها بدون ارجاع به هر یک از گونه‌ها یا سـرووارهای خاص، به عنوان پاتوژن (برای انسان‌ها) و غیر پاتوژن، نامیده خواهند شد.

فیزیولوژی و ساختار

لپتوسـپیراها اسـپیروکت‌های باریـک مارپیچـی (۰/۱ میکرومتـر عرض و ۶ تا ۲۰ میکرومتر طول) و دارای قـلاب (Hook) در یک یـا دو انتهای تیز خود هسـتند (شکل ۹-۲۹). حرکت از طریق دو فلاژله پری پلاسمیک (Periplasmic Flagella) کـه در طـول باکتری‌هـا گسـترده شـده و در انتهاهـای مقابل هم لنگـر انداخته



شـکل ۹-۲۹. رنگ آمیزی نقره از لپتوسپیراهای رشد کرده در کشت. به بدنه مارپیچی و انتهاهای قلاب مانند توجه کنید.

اسـت، صورت می‌گیرد. لپتوسـپیراها، هوازی‌های اجباری (Obligate Aerobes) بوده و در ۲۸ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد در محیط‌های غنی شـده با ویتامین‌ها)، اسـیدهای چرب بـا زنجیر بلنـد (Long–chain Fatty Acids) و نمک‌های آمونیوم بهترین رشد را دارند. اهمیت کاربردی این موضوع این است که این ارگانیسم‌ها را می‌توان از نمونه‌های بالینی جمع‌آوری شده از بیماران آلوده در محیط کشت اختصاصی شده کشت داد اگرچه کشت معمولاً انجام نمی‌شود.

بیماریزایی و ایمنی

لپتوسـپیراهای بیماریزا می‌توانند عفونت تحت بالینی، بیماری تب دار شـبه آنفولانـزا (Influenza- like Febrile Illness) یا بیماری سیسـتمیک شدید (بیماری ویل Weil Disease) با اختلال کبدی و کلیوی، واسـکولیت وسـیع، میوکاردیت و مرگ ایجاد کنند. شـدت بیماری تحت تاثیر تعداد ارگانیسـم‌های آلوده کننده، پاسخ‌های ایمونولوژیک میزبان و بیماریزایی سویه آلوده‌کننده قرار دارد.

به علت اینکه لپتوسـپیراها باریک و بسـیار متحرک (Highly Motile) هسـتند، آن‌هـا می‌توانند به غشـاهای مخاطی سـالم یا پوست از طریق بریدگی مختصر یا خراش نفـوذ کنند. آن‌ها می‌توانند از طریـق جریان خون به همه بافت‌ها شامل سیستم عصبی مرکزی انتشار یابند. *لپتوسپیرا اینتروگانس* (*L. interogans*) به سـرعت تکثیر می‌یابد و

باعث آسیب به اندوتلیوم عروق خونی کوچک می‌شود و در نتیجه آن تظاهرات بالینی مهم (همچون مننژیت، هموراژی و اختلال کبدی و کلیوی) می‌گردد. این ارگانیسم‌ها را می‌توان در اوایل بیماری در خون (Blood) و مایع مغزی نخاعی (CSF) و در مراحل بعدی در ادرار (Urine) یافت. زمانی که پاسخ ایمنی هومورال ایجاد می‌شود، لپتوسپیراها از بدن پاک می‌شوند. با این وجود، تظاهرات تأخیری بیماری از قبیل آسیب عروقی همراه با افزایش نفوذپذیری عروقی مرتبط با پاسخ ایمنی به ارگانیسم‌ها می‌باشند.

اپیدمیولوژی

لپتوسپیروز انتشار جهانی دارد. تقریباً ۱۰۰ مورد عفونت هر سال در ایالات متحده و سرزمین‌های ایالات متحده رخ می‌دهد که اغلب این عفونت‌ها در پورتوریکو و هاوایی گزارش می‌گردند. با این وجود، شیوع بیماری به طور معنی‌داری کمتر از میزان واقعی تخمین‌زده می‌شوند، زیرا بیشتر عفونت‌ها خفیف بوده و به اشتباه به عنوان سندروم ویروسی یا مننژیت آسپتیک ویروسی تشخیص داده می‌شوند. از آنجایی که بسیاری از ایالات این بیماری را به مراکز بهداشتی عمومی گزارش نمی‌کردند، گزارش رسمی از سال ۱۹۹۵ به بعد ادامه پیدا نکرد تا اینکه در سال ۲۰۱۳ لپتوسپیروز مجددا به عنوان یک بیماری با اهمیت از نظر ملی در نظر گرفته شد.

لپتوسپیرا دو نوع میزبان یعنی میزبانان مخزن و میزبانان تصادفی را آلوده می‌کنند. در میزبانان مخزن عفونت‌های اندمیک مزمن دیده می‌شوند که این میزبانان می‌توانند به عنوان یک میزبان دائمی برای نگهداری باکتری‌ها عمل کنند. گونه‌ها و سرووارهای متفاوت در ارتباط با میزبانان مخزن اختصاصی (در بررسی‌های اپیدمیولوژیک اهمیت دارد) هستند. شایع‌ترین مخازن آن جوندگان (Rodents) و دیگر پستانداران کوچک (Small Mammals) هستند. لپتوسپیراها معمولا عفونت‌های بدون علامت در میزبان مخزن خود ایجاد می‌نمایند و اسپیروکت‌ها در توبول‌های کلیوی کلونیزه شده و به تعداد زیاد در ادرار وارد می‌شوند. نهرها، رودخانه‌ها، آب‌های راکد، خاک مرطوب می‌توانند با ادرار حیوانات عفونی آلوده شوند و ارگانیسم‌ها به مدت ۶ هفته در این مکان‌ها زنده می‌مانند. آب آلوده یا تماس مستقیم با حیوانات آلوده می‌تواند به عنوان یک عفونت در

مورد بالینی ۴-۲۹. لپتوسپیروز در شرکت کنندگان مسابقه پرش ارتفاع

تعدادی گزارشات حاکی از ایجاد لپتوسپیروز در ورزشکاران شرکت کننده در ورزش آبی بود. در سال ۱۹۹۸، مرکز بهداشت عمومی لپتوسپیروز را در شرکت کننده‌های مسابقه پرش ارتفاع در iLLinois و wisconsim گزارش داد. ۸۶۶ ورزشکار در رخداد iLLinois در ۲۱ ژوئن ۱۹۹۸ و ۶۴۸ ورزشکار در رخداد wisconism در ۵ جولای ۱۹۹۸ شرکت کردند. تعریف لپتوسپیروز بر طبق شروع تب به دنبال وجود حداقل ۲ علائم از این نشانه‌ها (سردرد، میالژی، اسهال، چشم درد یا قرمزی چشم) می‌باشد. ۹ درصد از شرکت کنندگان این موارد را نشان دادند که دو سوم آن‌ها تحت مراقبت پزشکی قرار گرفتند و یک سوم دیگر در بیمارستان بستری شدند. لپتوسپیروز در تعدادی از این افراد توسط تست‌های سرولوژیکی تایید شد. این شیوع مثالی از خطر شنا در آب‌های آلوده، ظهور لپتوسپیروز در افراد سالم و شدت این بیماری بود.

میزبان تصادفی (مانند سگ‌ها، حیوانات مزرعه و انسان‌ها) عمل نماید. بیشتر عفونت‌های انسانی به علت قرار گرفتن در معرض آب‌های آلوده در مناطق تفریحی (مثلاً دریاچه‌ها) یا تماس شغلی با حیوانات آلوده (مانند کشاورزان، کارگران کشتارگاه و دامپزشکان) است. اکثر عفونت‌های انسانی در طول ماه‌های گرم سال زمانی که به دلیل حضور در مناطق تفریحی امکان تماس با مخازن آلوده بیشتر است، رخ می‌دهد. انتقال شخص به شخص تأیید نشده است. با این تعریف، ناقل مزمن (Chronic Carriage) در میزبان‌های تصادفی به وجود نمی‌آید (مورد بالینی ۴-۲۹).

بیماری‌های بالینی

اکثر عفونت‌های انسانی ناشی از لپتوسپیراها از نظر بالینی نامشخص بوده و تنها از طریق ردیابی آنتی‌بادی‌های اختصاصی قابل شناسایی می‌باشند. عفونت از طریق خراش‌های پوستی یا ملتحمه وارد می‌شود. عفونت‌های علامت دار بعد از دوره کمون ۱ تا ۲ هفته، در دو فاز ایجاد می‌گردند. فاز اولیه (Initial Phase) شبیه بیماری آنفولانزا بوده که همراه با تب و میالژی (درد عضلانی) است. در طول این فاز، بیمار باکتریمی داشته و ارگانیسم‌ها را می‌توان به فراوانی از مایع مغزی نخاعی (CSF) جدا نمود، با این وجود

علائم مننژیت وجود ندارد. ممکن است بعد از ۱ هفته تب و میالژی فروکش نمایند یا بیمار به طرف فاز دوم (Second Phase) پیشرفت نماید. این مرحله به وسیله بروز ناگهانی سردرد، میالژی، لرز، دردهای شکمی و کونژنکتیویت منتشر (یعنی قرمزی چشم) مشخص می‌شود. بیماری شدید می‌تواند به سمت گرفتگی عروق، ترومبوسیتوپنی، هموراژی، و اختلال کبدی و کلیوی پیشرفت نماید.

لپتوسپیروز محدود به سیستم عصبی مرکزی است و ممکن است با مننژیت آسپتیک ویروسی (Viral Aseptic Meningitis) اشتباه گرفته شود، زیرا دوره بیماری معمولا پیچیده نبوده و میزان و مرگ میر بسیار پایینی دارد. در این مرحله کشت مایع نخاعی (CSF) معمولاً منفی است. در مقابل، فرم یرقانی بیماری منتشره (که تقریبا در ۱۰ درصد همه عفونت‌های علامت دار دیده می‌شود) شدیدتر بوده و در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد منتهی به مرگ می‌شود. گرچه درگیری کبد همراه با یرقان (بیماری یرقان (Icteric Disease) یا بیماری ویل (Weil Disease)) در بیماران مبتلا به لپتوسپیروز شدید یک مشخصه برجسته می‌باشد اما نکروز کبدی مشاهده نمی‌شود و بیمارانی که زنده می‌مانند دچار آسیب کبدی دائم نمی‌گردند. همچنین، اکثر بیماران به طور کامل عملکرد کلیوی خود را به دست می‌آورند. لپتوسپیروز مادرزادی (Congenital leptospirosis) نیز می‌تواند رخ دهد. این بیماری با آغاز ناگهانی سردرد، تب، میالژی و راش منتشر، مشخص می‌شود.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

از آنجاییکه لپتوسپیراها نازک هستند و آن‌ها در محدوده پایین قدرت تفکیک میکروسکوپ نوری می‌باشند، از اینرو نمی‌توان آن‌ها را به آسانی به وسیله میکروسکوپ‌های نوری رایج مشاهده نمود. رنگ آمیزی گرم و رنگ آمیزی نقره هیچ یک برای شناسایی لپتوسپیراها قابل اطمینان نیستند. میکروسکوپ زمینه تاریک نیز نسبتا غیر حساس است و امکان به دست آوردن نتایج غیر اختصاصی وجود دارد.

کشت

لپتوسپیراها را می‌توان روی محیط‌های اختصاصی فرموله شده (مانند فلچر (Fletcher)، EMJH [Ellinghausen- McCullough- Johnson- Harris] یا توئین ۸۰ –آلبومین (Tween 80-albumin)) کشت داد. آن‌ها دارای رشد آهسته (مدت زمان تقسیم دوتایی ۶ تا ۱۶ساعت است) می‌باشند و نیازمند انکوباسیون در دمای ۲۸ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ ماه هستند، با این وجود، اکثر کشت‌ها در طی ۲ هفته مثبت می‌شوند. در هر دو فاز بیماری، لپتوسپیراها را می‌توان در طول ۱۰ روز اول عفونت از خون یا مایع نخاعی جدا نمود و بعد از هفته اول بیماری می‌توان آنها را تا ۳ ماه از ادرار جداسازی نمود. به علت اینکه ممکن است تعداد ارگانیسم‌های موجود در خون، مایع مغزی نخاعی (CSF) و ادرار کم باشد، بنابراین اگر به لپتوسپیرا مشکوک هستیم باید چندین نمونه جمع‌آوری گردد. علاوه بر این، ممکن است مهار کننده‌های موجود در خون و ادرار، جداسازی لپتوسپیراها را به تاخیر بیاندازند. همینطور، ادرار باید به منظور خنثی نمودن pH، تیمار گشته و با سانتریفیوژ نمودن تغلیظ شود. چند قطره از رسوب ادرار به محیط کشت تلقیح می‌شود. رشد باکتری‌ها در محیط کشت با میکروسکوپ دارک فیلد (Darkfiled Microscopy) شناسایی می‌شود.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

اقدامات اولیه در شناسایی لپتوسپیراها به وسیله استفاده از پروب‌های اسید نوکلئیک با موفقیت‌های محدودی روبرو بوده است. تکنیک‌هایی که از تکثیر اسید نوکلئیک (به عنوان مثال PCR) استفاده می‌کنند نسبت به کشت، حساس‌تر هستند. متاسفانه، این تکنیک به ویژه در کشورهایی که دارای منابع محدودی هستند و بیماری در آنجا شایع است هم‌اکنون به طور وسیع در دسترس نمی‌باشد.

شناسایی آنتی‌بادی

بعلت اینکه لپتوسپیراها به محیط‌های اختصاصی و دوره انکوباسیون طولانی‌مدت نیاز دارند، بیشتر آزمایشگاه‌ها فعالیتی جهت کشت لپتوسپیراها نداشته و از اینرو به تست‌های سرولوژیکی متکی می‌باشند. روش مرجع در همه تست‌های سرولوژیکی، تست آگلوتیناسیون میکروسکوپی (Microscopic Agglutination Test [MAT]) می‌باشد. این تست‌ها، توانایی سرم بیماران را در آگلوتینه نمودن

لپتوسپیراهای زنده را اندازه گیری می‌نمایند. از آنجائیکه این تست علیه سروتایپ‌های خاصی طراحی شده است، ضروری است که مجموعه‌ای از آنتی‌ژن‌های لپتوسپیرایی استفاده شود. در این تست، رقت‌های متوالی از سرم بیمار را با آنتی‌ژن‌های مورد نظر مخلوط نموده و بعداً از طریق میکروسکوپی جهت بررسی آگلوتیناسیون، مورد آزمایش قرار می‌دهند. آگلوتینین‌ها در خون بیماران درمان نشده ممکن است ۵ تا ۷ روز پس از بیماری ظاهر شوند، اگرچه این پاسخ ممکن است به مدت چندین ماه، به تاخیر بیافتد. بیماران آلوده، یک تیتر حداقل ۸۰۰ (یعنی آگلوتینین‌ها در رقت ۱:۸۰۰ سرم بیمار مشاهده می‌شوند) یا افزایش چهار برابری در تیترهای آنتی‌بادی را دارند. در بیماران درمان شده با آنتی بیوتیک‌ها، ممکن است پاسخ آنتی‌بادی کاهش یافته یا تیترهای غیرتشخیصی داشته باشند. آنتی‌بادی‌های آگلوتیناسیون‌دهنده برای سال‌ها پس از بیماری حاد نیز قابل ردیابی می‌باشند، از اینرو حضور آن‌ها ممکن است یا نشان دهنده پاسخ آنتی‌بادی کاهش یافته در یک بیمار درمان شده مبتلا به بیماری حاد باشد و یا اینکهِ ناشی از آنتی‌بادی‌های به جا مانده در یک شخص مبتلا به عفونت لپتوسپیرایی تشخیص داده نشده گذشته باشد. به علت اینکه در تست آگلوتیناسیون میکروسکوپی معمولا ارگانیسم‌های زنده استفاده می‌شوند، این تست فقط در آزمایشگاه‌های مرجع قابل انجام است. تست‌های جایگزین نظیر هماگلوتیناسیون غیر مستقیم، آگلوتیناسیون اسلایدی و ELISA حساسیت و اختصاصیت کمتری دارند. این تست‌ها می‌توانند برای غربالگری یک بیمار استفاده شوند، اما واکنش‌های مثبت باید با MAT یا کشت تایید شوند. واکنش‌های سرولوژیکی متقاطع ممکن است با سایر عفونت‌های اسپیروکتی (یعنی سیفلیس، تب راجعه، بیماری لایم) و لژیونلوز دیده شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

لپتوسپیروز به خصوص در غیاب بیماری یرقانی، معمولاً کشنده نمی‌باشد. بیماران را باید با تزریق وریدی پنی‌سیلین (Penicillin) یا داکسی سایکلین (Doxycycline) درمان نمود. داکسی سایکلین، اما نه پنی‌سیلین، می‌تواند جهت پیشگیری از بیماری در اشخاصی که با حیوانات عفونی یا آب آلوده با ادرار مواجهه می‌شوند، استفاده شود. از آنجایی که بیماری انتشار زیادی در میان حیوانات اهلی و وحشی دارد، ریشه کنی آن مشکل است. با این وجود، ثابت شده است که واکسیناسیون چهارپایان و حیوانات دست آموز در جهت کاهش شیوع بیماری در این جمعیت‌ها و بنابراین به دنبال آن تماس انسان‌ها، موفقیت آمیز بوده است. کنترل جوندگان نیز در حذف لپتوسپیراها در جوامع موثر می باشد.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

یک خانم ۱۸ ساله از درد زانو که ۲ هفته قبل شروع شده بود شکایت داشت. وی عنوان نمود که سه ماه پیش درست بعد از تعطیلات در ایالات کانکتیکات، یک ناحیه حلقوی قرمز به قطر ۱۰ سانتی متر بر روی قسمت تحتانی پایش ظاهر گردیده است. در طی ۲ هفته بعد ناحیه بزرگ گردید و حاشیه آن به شکل خیلی واضحی مشخص شد اما راش به تدریج ناپدید گردید. چند روز بعد از محو شدن راش او حمله سردرد، ناتوانی در تمرکز و تهوع را تجربه نمود. این علائم نیز به تدریج محو گردیدند. درد زانو تقریبا ۱ ماه بعد از این علائم ناپدید شد. در آزمایش درد زانو، درد و نرمی خفیفی در زانو به دست آمد. مقدار کمی از مایع سروز از مفصل آسپیره گردید و در آن افزایش شمار گلبول‌های سفید به چشم خورد، در سرم بیمار، آنتی‌بادی‌هایی بر علیه *بورلیا بورگدورفری* وجود داشت (تیترهای ۱:۳۲ و ۱:۱۰۲۴ به ترتیب برای IgM و IgG) که تشخیص بالینی آرتریت لایم را تایید نمود.

۱. تظاهرات اولیه و تاخیری بیماری لایم کدامند؟
۲. جهت تشخیص بیماری لایم، محدودیت‌های تست‌های تشخیصی میکروسکوپی، کشت و سرولوژی کدامند؟ چگونه می‌توان این‌ها را با تست‌های تشخیصی مربوط به سایر تب‌های راجعه مقایسه نمود؟
۳. دو مورد از هر یک از تست‌های غیر ترپونمایی و تست‌های ترپونمایی مربوط به سیفلیس را نام ببرید؟ نتیجه واکنش با این تست‌ها در طی مراحل اول، دوم و تاخیری سیفلیس چگونه می‌باشد؟
۴. مخازن و ناقلین سیفلیس، تب راجعه اپیدمیک و اندمیک، بیماری لایم و لپتوسپیروز کدامند؟
۵. تست‌های تشخیصی را که می‌توان جهت تشخیص لپتوسپیروز استفاده نمود، نام ببرید؟

پاسخ‌ها

۱. شروع مراحل اولیه بیماری لایم به وسیله ماکول کوچک (معمولاً در محل گزش کنه) که در طی چند هفته بزرگ می‌گردد، مشخص می‌شود. زخم دارای حاشیه‌ای پهن با محوشدگی مرکزی است اگرچه اریتما، تشکیل وزیکول یا نکروز نیز ممکن است رخ دهد. این راش (اریتمای مهاجر) [مهاجر به این دلیل گفته می‌شود که چون ممکن است زخم‌های دیگر نیز بوجود آیند] همراه با بی‌حالی، خستگی، سردرد، تب، لرز، دردهای عضلانی استخوانی، میالژی و لنفادنوپاتی می‌باشد. این علائم و نشانه‌ها در بیماران درمان نشده پیشرفت نمایند و منجر به اختلال قلبی (مانند ایست قلبی، میوپری کاردیت، نقص قلبی احتقانی) و علائم عصبی (مانند فلجی صورت، مننژیت، آنسفالیت) گردند. تظاهرات تأخیری بیماری لایم به صورت آرتریت دوره‌ای درگیرکننده یک یا چند مفصل ظاهر می‌شود.

۲. تأیید آزمایشگاهی تشخیص بالینی لایم مشکل است. ارگانیسم‌های نسبتاً اندکی در خون و بافت‌های آلوده بیماران وجود دارند، بنابراین میکروسکوپی ارزش کاربردی ندارد. کشت *بورلیا بورگدرفری* نیز با موفقیت‌های محدودی روبرو بوده است. کشت نیاز به استفاده از محیط‌های اختصاصی شده دارد و تنها در طی مرحله اول اریتمای مهاجر حساس است، با این وجود، این زخم پاتوگونومیک بوده، بنابراین تأیید آزمایشگاهی ضرورتی ندارد. مشکل تشخیص بالینی هنگامی است که بیمار با آرتریت مراجعه می‌نماید و سابقه‌ای از تظاهرات اولیه بیماری لایم ندارد. در این مرحله، کشت‌ها به طور ثابت منفی هستند. تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک نیز غیرحساس می‌باشند. تست‌های سرولوژی در بیماران دارای تظاهرات بالینی اولیه بیماری، اگر بیماران یک دوره درمانی ضدمیکروبی دریافت نکرده باشد، معمولاً به طور قوی مثبت هستند. با این وجود، سرولوژی در مراحل اولیه بیماری کمتر قابل اعتماد است. واکنش‌های متقاطع می‌تواند رخ دهد، اما این مهم عمدتاً در بیماران مبتلا به دیگر بیماری‌های اسپیروکتی از قبیل سیفلیس اتفاق می‌افتد. مشاهده بورلیاها در خون بیمار عمدتاً تشخیص آزمایشگاهی تب مراجعه را تأیید می‌کند. کشت و سرولوژی برای این باکتری‌ها مفید نیستند.

۳. تشخیص آزمایشگاهی سیفلیس عمدتاً با استفاده از تست سرولوژی غیر ترپونمایی غربالگری حساس و تأیید به وسیله تست ترپونمایی اختصاصی‌تر انجام می‌شود. تست VDRL و تست RPR مثال‌هایی از تست‌های غیرترپونمایی هستند و تست FTA-ABS و تست TP-PA مثال‌هایی از تست‌های ترپونمایی اختصاصی هستند. تست‌های غیر ترپونمایی برای بیماران دارای سیفلیس اولیه دارای حساسیت ۷۵ تا ۸۵ درصد و برای بیماران مبتلا به سیفلیس ثانویه و نهفته تقریباً ۱۰۰ درصد می‌باشند. حساسیت این تست‌ها برای بیماران دارای تظاهرات سیفلیس تأخیری کمتر (تقریباً ۷۰ درصد) است. تست‌های ترپونمایی برای سیفلیس اولیه حساسیتی در حدود ۸۵ درصد و برای تمام دیگر مراحل از جمله سیفلیس تأخیری تقریباً ۱۰۰ درصد، دارند.

۴. مخزن سیفلیس، انسان‌ها هستند. انتقال از طریق تماس جنسی یا مادرزادی صورت می‌گیرد. درحال حاضر، تماس با خون آلوده یک منبع غیرشایع است. تب راجعه اندمیک یک بیماری زئونوتیک است که جوندگان، پستانداران کوچک، کنه‌های نرم مخازن اصلی می‌باشند. ناقلین این بیماری کنه‌های آلوده هستند. مخزن تب راجعه اپیدمیک یا منتقل شونده از طریق شپش انسان‌ها می‌باشند و گسترش فرد به فرد از طریق شپش‌های آلوده رخ می‌دهد. مخازن اولیه بیماری لایم در ایالات متحده موش پا سفید و گوزن دم سفید می‌باشد. کنه‌های سخت ناقلین می‌باشند. میزبانان مخزن برای لپتوسپیراها جوندگان و دیگر پستانداران کوچک هستند. بیماری به انسان‌ها به وسیله تماس با آب آلوده با ادرار یا تماس شغلی با حیوانات آلوده، گسترش می‌یابد.

۵. تشخیص لپتوسپیروز مشکل است. لپتوسپیراها بسیار نازک بوده و قابل مشاهده با میکروسکوپ زمینه روشن نمی‌باشند. میکروسکوپ زمینه تاریک (دارک فیلد) جهت بررسی خون فرد آلوده می‌تواند استفاده شود، با این وجود، این تست نسبتاً غیرحساس بوده و آرتیفکت‌های موجود در خون منجر به اشتباهات تشخیصی می‌شوند. به این دلیل، میکروسکوپی توصیه نمی‌شود. اگر محیط‌های کشت اختصاصی شده و انکوباسیون طولانی مدت (تا ۴ ماه) انجام شود، لپتوسپیراها را می‌توان از خون، CSF، یا ادرار کشت داده شده، جدا نمود. از آنجائیکه این روش‌ها برای تست‌های تشخیصی روتین عملی نیست، سرولوژی تست تشخیصی انتخابی است. روش مرجع MAT است. با این وجود، این روش نیاز به استفاده از لپتوسپیراهای زنده می‌باشد. بنابراین این روش محدود به آزمایشگاه‌های مرجع است. تست‌های آگلوتیناسیون و ELISA جایگزین به طور وسیع در دسترس می‌باشند، اما کمتر حساس و اختصاصی‌اند.

فصل ۳۰ مایکوپلاسما

دختری ۱۳ ساله با سابقه ۵ روز تب و سرفه فاقد ترشح به بیمارستان مراجعه کرده است. او به عنوان یک بیمار سرپایی ۳ روز با سفالوسپورین درمان شده است و علائم از بین نرفته‌اند. در طی مراجعه آزمایش ریه رال‌های خشک دوطرفه را نشان داد. اینفیلتراسیون لپ تحتانی سمت راست را نشان داد. رنگ‌آمیزی‌های باکتریایی و کشت‌ها و رادیوگرافی ریه منفی بودند، اما تست واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) برای مایکوپلاسما پنومونیه مثبت بود.

۱. کدام ساختار سلولی در مایکوپلاسما منحصر بفرد است؟ تاثیر آن بر روی حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها چگونه است؟
۲. کدام عفونت‌ها به مایکوپلاسما پنومونیه، و مایکوپلاسما جنیتالیوم نسبت داده می‌شوند؟
۳. کدام تست حساس‌ترین روش جهت تشخیص مایکوپلاسما پنومونیه است؟

پاسخ‌ها

۱. مایکوپلاسماها فاقد دیواره سلولی هستند و غشاء سلولی آنها حاوی استرول است. عدم وجود دیواره سلولی باعث مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌هایی که در سنتز دیواده سلولی تداخل ایجاد می‌کنند (مانند پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، کارباپنم‌ها، ونکومایسین)، می‌گردد.
۲. *مایکوپلاسما پنومونیه* باعث ایجاد عفونت‌های تنفسی (تراکئوبرونشیت، گلودرد، پنومونی) می‌شود، *مایکوپلاسما جنیتالیوم* سبب اورتریت و بیماری التهابی لگن می‌گردد، *مایکوپلاسما هومینیس* عامل عفونت‌های مجرای تنفسی و مجرای ادراری و همچنین عفونت‌های سیستمیک در افراد دارای ضعف سیستم ایمنی می‌باشد.
۳. تشخیص آزمایشگاهی عفونت‌های ناشی از *مایکوپلاسما پنومونیه* پیچیده است، چون کشت در اغلب آزمایشگاهها انجام نمی‌شود. روش میکروسکوپی جهت تشخیص هیچ ارزشی ندارد و تست سرولوژی غیرحساس است. بهترین روش تشخیصی، واکنش زنجیره پلی‌مراز برای اهداف اختصاصی گونه می‌باشد.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

مایکوپلاسما پنومونیه

کلمات کلیدی

فاقد دیواره سلولی، انتقال شخص به شخص، تراکئوبرونشیت.

بیولوژی و بیماریزایی

- کوچکترین باکتری دارای زندگی آزاد است، توانایی عبور از فیلترهای با سوراخ ۰/۴۵ میکرومتر را دارد.
- به دلیل عدم وجود دیواره سلولی در آنها، و داشتن غشاء سلولی دارای استرول‌ها در بین باکتری‌ها منحصر به فرد هستند.
- رشد آهسته (زمان تکثیر ۶ ساعت)، هوازی اجباری.
- پروتئین چسبنده P1 به پایه مژه‌ها روی سلول‌های اپی‌تلیال متصل می‌شود که سرانجام منجر به از دست دادن سلول‌های اپی‌تلیال مژه‌دار می‌شود.
- مهاجرت سلول‌های التهابی و آزاد شدن سایتوکین‌ها را تحریک می‌کند.

اپیدمیولوژی

- بیماری جهانی با شیوع غیر فصلی (برخلاف بیماری ایجادشونده توسط اغلب پاتوژن‌های تنفسی) است.
- عمدتاً بچه‌های بین ۵ و ۱۵ سال را مبتلا می‌کند، اما همه افراد به بیماری حساس هستند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

- انتقال به وسیله تنفس قطرات آئروسل‌شده رخ می‌دهد.

بیماری‌ها

- پاتوژن انسانی مطلق است.
- برای بیماری به جدول ۱-۳۰ مراجعه کنید.

تشخیص

- به جدول ۲-۳۰ مراجعه کنید.

درمان، پیشگیری و کنترل

- داروی انتخابی اریترومایسین، داکسی‌سایکلین یا فلوروکینولون‌های جدیدتر است.
- ایمنی نسبت به عفونت مجدد برای تمام عمر نبوده و واکسن‌ها غیر مؤثر بوده‌اند.

راسته مایکوپلاسماتال به چهار جنس تقسیم می‌شوند: *اپی‌ریتروزون* (*Eperythrozoon*)، *هموبارتونلا* (*Haemobartonella*)، *مایکوپلاسما* (*Mycoplasma*)، *اوره آپلاسما* (*Ureaplasma*). با اهمیت‌ترین جنس از لحاظ بالینی، مایکوپلاسما (۱۲۷ گونه) است و مهمترین گونه *مایکوپلاسما* پنومونیه می‌باشد (پس از محققی که این ارگانیسم را برای اولین بار جدا کرده بود، عامل ایتون (Eaton agent) نیز نامیده شد). مایکوپلاسما پنومونیه عامل بیماری‌های مجرای تنفسی از جمله تراکئوبرونشیت و پنومونی می‌باشد. سایر پاتوژن‌هایی که به طور شایع جدا می‌شوند شامل مایکوپلاسما هومینیس (Mycoplasma hominis)، مایکوپلاسما جنیتالیوم (Mycoplasma genitalium) می‌باشند (جدول ۱-۳۰).

فیزیولوژی و ساختار

ارگانیسم‌های *مایکوپلاسما*، کوچکترین باکتری‌ها با زندگی آزاد (Free-living Bacteria) می‌باشند. این ارگانیسم‌ها به دلیل فقدان دیواره سلولی (Cell Wall) و وجود استرول‌ها (Sterols) در غشاء سلولی خود در میان باکتری‌ها منحصر به فرد هستند. در مقابل، سایر باکتری‌های فاقد دیواره سلولی (که L فرم‌ها (L forms) نامیده می‌شوند) در غشاء سلولی خود استرول نداشته و تحت شرایط مناسب رشد، قادرند دیواره سلولی خود را بسازند. فقدان دیواره سلولی در مایکوپلاسماها سبب مقاومت این ارگانیسم‌ها به پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، ونکومایسین و سایر آنتی بیوتیک‌هایی که با سنتز دیواره سلول تداخل می‌کنند، می‌شود.

مایکوپلاسماها به شکل‌های پلی مورفیک مختلف از اشکال کوکوئیدی (Coccoid) با قطر ۰/۲ تا ۰/۳ میکرومتر تا اشکال میله‌ای با عرض ۰/۱ تا ۰/۲ میکرومتر و طول ۱ تا ۲ میکرومتر است. بسیاری از آن‌ها قادرند از فیلترهای ۰/۴۵ میکرومتری که برای حذف باکتری‌ها از محلول‌ها به کار می‌روند، عبور کنند، به این دلایل مایکوپلاسماها در ابتدا به عنوان ویروس‌ها در نظر گرفته می‌شدند. اما این ارگانیسم‌ها با تقسیم دوتایی (Binary Fission) تکثیر می‌یابند (مشخصه تمام باکتری‌ها) روی محیط‌های مصنوعی فاقد سلول (Artificial Cell-free Media) رشد می‌کنند و دارای هر دو ریبونوکلئیک اسید (RNA) و داکسی ریبونوکلئیک اسید

جدول ۱-۳۰. مایکوپلاسماتاسیه‌های مهم

ارگانیسم	مکان	بیماری انسانی
مایکوپلاسما پنومونیه	مجرای تنفسی	تراکئوبرونشیت، فارنژیت، پنومونی، گرفتاری‌های ثانویه (عصبی، پریکاردیت، آنمی همولیتیک، آرتریت، زخم‌های جلدی مخاطی).
مایکوپلاسما جنیتالیوم	مجرای ادراری تناسلی	اورتریت غیر گونوکوکی، بیماری التهابی لگن.
مایکوپلاسما هومینیس	مجرای تنفسی، مجرای ادراری تناسلی	پیلونفریت، تب پس از زایمان، بیماری سیستمیک در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی.

(DNA) می‌باشند. مایکوپلاسماها بی‌هوازی اختیاری بوده (به استثناء مایکوپلاسما پنومونیه (*M. pneumoniae*) که هوازی مطلق (Strict Aerobe) است) و به استرول‌هایی که از محیط خارج با اضافه کردن سرم حیوانی به محیط رشد فراهم می‌شود، نیاز دارند. مایکوپلاسماها به کندی رشد کرده، زمان تکثیر آنها ۱ تا ۱۶ ساعت است و بیشتر کلونی‌های کوچک تشکیل می‌دهند که بدون انکوباسیون طولانی به سختی قابل شناسایی می‌باشند.

بیماریزایی و ایمنی

مایکوپلاسما پنومونیه یک پاتوژن خارج سلولی (Extracellular Pathogen) بوده که به وسیله فاکتورهای ساختار اتصالی اختصاصی که در یک انتهای سلول تشکیل می‌شود به اپی تلیوم تنفسی می‌چسبد. این ساختار کمپلکسی از پروتئین‌های چسبنده بوده که مهمترین آن‌ها ادهسین P1 (P1 adhesin) می‌باشد. ادهسین‌ها به طور اختصاصی با گیرنده‌های گلیکوپروتئینی سیاله شده (Sialated Glycoprotein Receptors) در پایه مژک‌ها روی سطح سلول اپی‌تلیال (و روی سطح اریتروسیت‌ها) تداخل می‌نمایند. متعاقب تخریب اولیه مژک‌ها و سپس سلول‌های اپی‌تلیال مژک‌دار، عمل زنش مژک‌ها متوقف می‌شود. فقدان چنین سلول‌هایی در پاک سازی طبیعی مسیرهای تنفسی فوقانی اختلال ایجاد کرده و اجازه می‌دهد که باکتری‌ها به مجرای تنفسی تحتانی گسترش پیدا کنند. این فرایند عامل ایجاد سرفه‌های مزمن در بیماران مبتلا به بیماری علامت‌دار می‌باشد. مایکوپلاسما پنومونیه به عنوان یک سوپر آنتی‌ژن (Superantigen) عمل می‌کند، سلول‌های التهابی را تحریک کرده تا به مکان عفونت مهاجرت کرده و در آن محل سایتوکاین‌ها یعنی در ابتدا فاکتور آلفا نکروز دهنده تومور (TNF-α) و اینترکولین یک IL-1 و سپس IL-6 را رها کنند. این فرایند سبب پاکسازی باکتری‌ها و همچنین بهبودی بیماری می‌شود.

تعدادی از گونه‌های *مایکوپلاسما* قادرند به سرعت بیان لیپوپروتئین‌های سطحی را تغییر دهند که اعتقاد بر این است این عمل برای فرار از پاسخ ایمنی میزبان و ایجاد عفونت‌های مزمن یا پایدار، مهم می‌باشد.

اپیدمیولوژی

مایکوپلاسما پنومونیه یک پاتوژن انسانی مطلق (Strict Human Pathogen) می‌باشد. بیماری تنفسی (از جمله پنومونی، تراکئوبرونشیت) ایجادشونده توسط *مایکوپلاسما پنومونیه* در سراسر جهان، در تمام مدت سال و بدون افزایش بروز مرتبط با فعالیت فصلی، رخ می‌دهد. بیماری اپیدمیک هر ۴ تا ۸ سال اتفاق می‌افتد. بیماری در بچه‌های سن مدرسه و بالغین جوان (سنین ۵ تا ۱۵ سال) شایع‌تر می‌باشد، اگرچه تمام گروههای سنی حساس هستند.

تخمین زده شده که سالانه ۲ میلیون مورد از پنومونی *مایکوپلاسما* پنومونیه و ۱۰۰۰۰۰ مورد بستری شدن در بیمارستان مرتبط با پنومونی در ایالات متحده آمریکا رخ می‌دهد. با این وجود، موارد بیماری *مایکوپلاسما پنومونیه* معمولا گزارش نمی‌شود و تست‌های تشخیصی قابل اعتماد به آسانی در دسترس نمی‌باشند، از اینرو بروز واقعی بیماری ناشناخته است.

مایکوپلاسما پنومونیه درون بینی، گلو، نای و راه‌های هوایی تحتانی افراد آلوده کلونیزه می‌شود و از طریق قطرات تنفسی بزرگ در طی سرفه کردن پخش می‌شود. عفونت معمولا میان هم کلاسی‌ها، اعضاء خانواده یا دیگر تماس‌های نزدیک گسترش می‌یابد. میزان حمله بیماری در کودکان، بالاتر از بالغین (میانگین کلی در حدود ۶۰ درصد است) می‌باشد، احتمالا به این دلیل است که اکثر بزرگسالان به خاطر آلودگی قبلی نسبت به این بیماری تا حدودی مصون می باشند. دوره انکوباسیون و زمان آلوده کنندگی طولانی است، از اینرو، بیماری می‌تواند برای ماه‌ها باقی بماند. *مایکوپلاسما پنومونیه* جزء فلور نرمال مخاط انسان‌ها نیست، با این وجود، ناقل بودن طولانی‌مدت پس از بیماری علامت‌دار می‌تواند اتفاق بیافتد.

کلونیزاسیون مجرای ادراری تناسلی با مایکوپلاسما هومینیس و مایکوپلاسما جنیتالیوم شایع است و پس از بلوغ با توجه به فعالیت جنسی افزایش می‌یابد. در حدود ۱۵ درصد مردان و زنان فعال از نظر جنسی با مایکوپلاسما هومینیس، و میزان بالاتری با مایکوپلاسما جنیتالیوم کلونیزه هستند. پیدایش حالت ناقلیت در بالغینی که از نظر جنسی غیر فعال هستند، بیشتر از کودکان نابالغ نمی‌باشد.

بیماری‌های بالینی

تماس با *مایکوپلاسما پنومونیه* معمولا منجر به ایجاد ناقلیت بدون علامت (Asymptomatic Carriage) می‌گردد. شایع‌ترین تظاهر بالینی عفونت مایکوپلاسما پنومونیه، تراکئوبرونشیت (Tracheobronchitis) می‌باشد. تب پایین، بی قراری، بی حالی، سردرد و سرفه خشک و بدون خلط، ۲ تا ۳ هفته پس از تماس، ایجاد می‌شوند. همچنین فارنژیت حاد (Acute Pharyngitis) ممکن است وجود داشته باشد. علائم به تدریج پس از چند روز وخیم شده و می‌توانند به مدت ۲ هفته یا بیشتر باقی بمانند. راه‌های برونش عمدتا با لنفوسیت‌ها و پلاسما سل‌ها اینفیلتره می‌شوند. همچنین پنومونی (تحت عنوان پنومونی آتیپیک اولیه (Atypical Pneumonia) یا پنومونی متحرک (Walking Pneumonia) نامیده می‌شود) با برونکوپنومونی لکه‌ای که در رادیوگراف‌های قفسه سینه دیده شده و نوعا قابل استنادتر از یافته‌های فیزیکی است، می‌تواند ایجاد شود. علائم میالژی و دستگاه معدی روده‌ای شایع نمی‌باشند. عوارض ثانویه شامل ناهنجاری‌های عصبی (از جمله مننگوآنسفالیت، فلجی و التهاب نخاع)، پریکاردیت، آنمی همولیتیک، آرتریت و ضایعات جلدی مخاطی، هستند (مورد بالینی ۱-۳۰).

به دلیل اینکه مجرای ادراری تناسلی با گونه‌های دیگر *مایکوپلاسما* کلونیزه می‌شود، تعیین نقش این ارگانیسم‌ها در ایجاد بیماری در بیماران منفرد، مشکل است. اما، این مورد قبول عمومی واقع شده است که *مایکوپلاسما جنیتالیوم* سبب اورتریت غیر گونوکوکی (Nongonococcal Urethritis [NGU]) و بیماری التهابی لگن می‌شود، و *مایکوپلاسما هومینیس* سبب پیلونفریت، تب‌های بعد از زایمان و عفونت‌های سیستمیک در بیماران با نقص ایمنی می‌گردد. شواهد نشان دهنده دخالت این ارگانیسم‌ها در ایجاد این بیماری‌ها بر پایه جدا کردن باکتری‌ها از نمونه‌های بیماران آلوده، پاسخ سرولوژیک میزبان به ارگانیسم، بهبود بالینی پس از درمان با آنتی بیوتیک‌های اختصاصی، نشان دادن بیماری در مدل‌های حیوانی، و مجموعه‌ای از این یافته‌ها، می‌باشد.

مورد بالینی ۱-۳۰. پنومونی کشنده مایکوپلاسما پنومونیه در یک فرد بالغ جوان

گروه تحقیقاتی Caxboeck و همکاران، یک نمونه غیرمعمول از پنومونی کشنده مایکوپلاسما پنومونیه در خانم ۱۸ ساله‌ای که قبلا سالم بوده، را شرح می‌دهند. قبل از اینکه او به بیمارستان مراجعه کند، او به خاطر شکایت تنفسی و رادیوگرافی از قفسه سینه با نشانه‌هایی از پنومونی، به پزشکی مراجعه می‌کند. آنتی بیوتیک فلوروکینولون برای او تجویز می‌شود ولی او پاسخی به این آنتی بیوتیک نمی‌دهد. تا اینکه او با علائمی از تب ۴۰ درجه سانتی‌گراد و سرفه به بیمارستان اعزام می‌شود. درمان او به ماکرولید و سفالوسپورین تغییر کرد. اما وضعیت او با علائمی از نارسائی کبد، اینفیلتراسیون ریه و تظاهرات ریوی دو طرفه وخیم‌تر شد. علی رغم درمان شدید آنتی بیوتیکی و حمایت تنفسی، بیماری او به سوی پنومونی هموراژیک با نارسایی چندین عضو پیشرفت کرد و او بعد از ۳۵ روز در بیمارستان در گذشت. تشخیص *مایکوپلاسما پنومونیه* بر پایه تست‌های سرولوژیکی مثبت و فقدان پاتوژن‌های تنفسی دیگر توسط تست‌های میکروسکوپی، کشت و تشخیص آنتی‌ژن می‌باشد. اگر چه تشخیص توسط واکنش زنجیره پلی‌مراز و کشت بیشتر تایید می‌شود. این نمونه حساسیت افراد بالغ و غیر شایع بودن این باکتری و همچنین عوارض شدید این باکتری در افراد حساس را شرح می‌دهد. همچنین باید توجه داشت که این بیمار احتمالاً دارای یک نقص ایمنی ناشناخته است که سبب افزایش حساسیت او به این پاتوژن شده است.

تشخیص آزمایشگاهی

یافته‌های میکروسکوپی ارزش تشخیصی ندارند زیرا مایکوپلاسماها به دلیل نداشتن دیواره سلولی به طور ضعیف رنگ‌آمیزی می‌شوند (جدول ۲-۳۰). همینطور، تست‌های آنتی‌ژنی دارای حساسیت و اختصاصیت پایینی بوده و توصیه نمی‌گردند. حساس‌ترین تست‌های تشخیصی تست‌های تکثیری PCR هستند که برای اهداف ژن اختصاصی گونه طراحی شده‌اند، اگرچه اختصاصیت آنها برای مایکوپلاسماهای بیماریزا هنوز ثابت نشده است. *مایکوپلاسما پنومونیه* می‌تواند در کشت از شستشوی گلو، شستشوی برونش و خلط تولیدشده جدا شود، با این وجود ارگانیسم‌ها به آهستگی رشد کرده (زمان تکثیر، ۶ ساعت) و نیاز به محیط‌های اختصاصی غنی‌شده با سرم (استرول‌ها را فراهم می‌کند)، عصاره مخمر (برای پیش‌سازهای اسیدنوکلئیک)، گلوکز و اندیکاتور pH و

جدول ۲-۳۰. تست‌های تشخیصی برای عفونت‌های مایکوپلاسما پنومونیه

تست	ارزیابی
میکروسکوپی	این تست مفید نیست چون ارگانیسم‌ها دیواره سلولی ندارند و با معرف‌های معمول رنگ نمی‌شوند.
کشت	تست زمانبر است (قبل از ۲ تا ۶ هفته مثبت نمی‌شود) و غیر حساس است و در اکثر آزمایشگاه‌ها در دسترس نمی‌باشد.
تشخیص مولکولی	آزمایش‌های تکثیر بر پایه واکنش زنجیره پلی مراز انجام می‌شوند و حساسیت عالی دارند، اختصاصیت آن هنوز ثابت نشده است.
سرولوژی	
تثبیت کمپلمان	تیترهای آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن گلیکولیپیدی که در هفته ۴ به حداکثر می‌رسد و برای ۶ تا ۱۲ ماه پایدار می‌ماند، حساسیت و اختصاصیت کمی دارد، امروزه به ندرت استفاده می‌شود.
آنزیم ایمونواسی‌ها	چندین تست با حساسیت و اختصاصیت متفاوت در دسترس است. آزمون‌های طراحی شده علیه پروتئین اتصالی P1 ممکن است اختصاصی‌ترین باشند.
آگلوتینین سرد	حساسیت و اختصاصیت آن ضعیف است، با سایر پاتوژن‌های دستگاه تنفسی (نظیر ویروس اپشتین بار، سایتومگالوویروس و آدنوویروس) واکنش متقاطع نشان می‌دهد، تست معمولا استفاده می‌شود ولی توصیه نمی‌شود.

پنی‌سیلین (برای مهار سایر باکتری‌ها) هستند، دارد. اگرچه نتیجه کشت مثبت دلیل قطعی وجود بیماری است ولی این روش نسبتاً غیر حساس (Insensitive) است. تست‌های سرولوژی برای *مایکوپلاسما پنومونیه* در دسترس می‌باشند. تعدادی آنزیم ایمونواسی‌ها برای تشخیص آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبولین M (IgM) و IgG در دسترس می‌باشند. به طور کلی این تست‌ها نسبت به تست‌های تثبیت کمپلمان و کشت از حساسیت بیشتری برخوردار هستند. عیب این تست‌ها این است که برای نشان دادن افزایش سطوح آنتی‌بادی‌ها، سرم باید در مرحله اولیه بیماری و مجدداً پس از ۳ تا ۴ هفته از بیماری گرفته شوند. به طور تاریخی، اندازه‌گیری واکنش‌های غیر اختصاصی علیه گلیکولیپیدهای غشاء خارجی *مایکوپلاسما پنومونیه* بواسطه تولید آگلوتینین‌های سرد (Cold Agglutinins) امکان‌پذیر بود (مثلا آنتی‌بادی‌های IgM که به آنتی‌ژن‌ها روی سطح گلبول‌های قرمز انسان در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد متصل می‌شوند). این تست غیر حساس و غیر اختصاصی است، بنابراین نباید انجام شود. *مایکوپلاسما هومینیس* بی‌هوازی اختیاری بوده که در طی ۱ تا ۴ روز رشد می‌کند. کلونی‌ها بزرگ و دارای ظاهر تیپیک تخم مرغ نیمرو (Fried-egg Appearance) می‌باشند. برای افتراق مایکوپلاسما هومینیس از سایر مایکوپلاسماهای تناسلی، از مهار رشد آن‌ها با آنتی سرم‌های اختصاصی استفاده می‌شود.

مایکوپلاسما جنیتالیوم در کشت بسیار آهسته رشد می‌کند بنابراین تست تشخیصی انتخابی تکثیر اسید نوکلئیک می‌باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

ماکرولیدها (مثلاً اریترومایسین)، تتراسایکلین‌ها (به ویژه داکسی سایکلین) و فلوروکینولون‌ها در درمان عفونت‌های *مایکوپلاسما پنومونیه* موثر می‌باشند، اگرچه تتراسایکلین‌ها و فلوروکینولون‌ها برای استفاده در بالغین اختصاص داده می‌شوند. آزیترومایسین بطور وسیع در درمان عفونت‌های مایکوپلاسما پنومونیه استفاده می‌شود، اگرچه مقاومت در برخی مناطق شایع است (مثلاً در آسیا بیش از ۹۰ درصد است). مایکوپلاسما جنیتالیوم به طور معمول به ماکرولیدها (مثلاً آزیترومایسین) و فلوروکینولون‌ها مقاوم است، بنابراین درمان بسیاری از عفونت‌ها مشکل می‌باشد. مایکوپلاسما هومینیس به ماکرولیدها و گاهی به تتراسایکلین‌ها مقاوم می‌باشد. برای درمان عفونت‌های ایجاد شده با این سویه‌های مقاوم از کلیندامایسین (Clindamycin) استفاده می‌شود.

پیشگیری از ابتلا به بیماری *مایکوپلاسما* مشکل است. عفونت‌های *مایکوپلاسما پنومونیه* به وسیله تماس نزدیک منتشر می‌شوند، از اینرو جداسازی افراد آلوده از نظر تئوری می‌تواند خطر ابتلاء به عفونت را کاهش دهد. با این وجود،

جداســازی این افراد غیر عملی اســت، زیرا بیماران حتی هنگامی که آنتی‌بیوتیک‌های مناسب دریافت می کنند، برای مدت طولانی عفونی می‌باشــند. همچنین ثابت شده است که واکســن‌های غیر فعال شده و واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته، اثر چندانــی ندارند. ایمنی محافظت کننده که در نتیجه عفونت ایجاد می‌شــود، اندک است. عفونت‌های ایجاد شده به وسیله *مایکوپلاسما هومینیس* (*M. hominis*) و *مایکوپلاسما جنیتالیوم* (*M. genitalium*) از طریق تماس جنســی (Sexual Contact) منتقل می‌شــوند. از اینرو این بیماری‌ها را می‌توان به وســیله جلوگیری از فعالیت جنسی غیر مصون، پیشگیری نمود.

مطالعه موردی و سؤال‌ها

در یک دانشــجوی ۲۱ ســاله بی حالی افزایش یافته، سردرد، سرفه و تب با درجه پایین، لرز و تعریق شبانه ایجاد شد. زمانی که وی در مرکز مراقبت دانشــجویان معاینه شد، دارای سرفه بدون خلط و تنفس کوتاه بود. میزان نبض ۹۵ ضربه در دقیقه و میــزان تنفس، ۲۸ تنفس در دقیقه بود. فارنکس او اریتماتوز بوده و صدای خس خس منتشر ولی بدون قوام و سفتی وجود داشت. در رادیوگرافی قفسه سینه، اینفیلتراسیون‌های لکه‌ای را نشــان داد. در رنگ آمیزی گرم خلط، گلبول‌های سفید خون فراوانی دیده شد، ولی ارگانیسمی وجود نداشت. تیتر آنتی‌بادی برای تســت تثبیت کمپلمان مایکوپلاســمایی روی نمونه‌ای که در ابتدای بســتری شدن بیمار گرفته شــد، ۱:۸ بود، تیتر برای نمونه‌ای که یک هفته بعد گرفته شــد، ۱:۳۲ بود. بیمار با اریترومایســین درمان شده و بیماری او به آهستگی در طی دو هفته بعد به درمان پاسخ داد.

۱. اگر کشــت انجام شــود، بهترین نمونه بــرای این منظور چیست؟ نتایج چه وقت در دسترس خواهند بود؟ حساسیت و ویژگی کشــت در بیمار آلوده با مایکوپلاســما پنومونیه چگونه می‌باشد؟

۲. اپیدمیولوژی عفونت‌های مایکوپلاســما پنومونیه را شــرح دهیــد. چه ابعادی از بیمــاری مربوط به موارد ذکر شــده نمایانگر عفونت‌های مایکوپلاسما پنومونیه است؟

پاسخ‌ها

۱. ایــن بیمار مبتلا به پنومونی آتیپیک ایجاد شــده توســط *مایکوپلاسما پنومونیه* است. ارگانیسم می‌تواند از شستشوی گلو، شستشــوی نای، خلط حاصل از تحریک، کشت داده شــود. به دلیل اینکه بیماران معمولاً سرفه خلط دار (مانند این بیمار) ندارنــد، امکان جمع‌آوری خلط تحریک شــده وجود ندارد، شستشــوی گلــو یک نمونــه غیرتهاجمی و حســاس خواهد بود. کشت حساســیت تقریباً اندکی دارد و نیازمند انکوباســیون بیش از ۶ هفته می‌باشد. به این دلیل، آزمایشــگاه‌های محــدودی این روش را انجــام می‌دهند. سرولوژی (در این مورد نیز اســتفاده شد)، رایج‌ترین روش تشخیصی بوده اما همچنین غیرحساس است. امروزه آزمون تشخیصی انتخابی، تکثیر اســید نوکلئیک مبتنی بر PCR می‌باشــد، هر چند در حال حاضــر آزمون‌های PCR، بطور وسیع در دسترس نمی‌باشند.

۲. پنومونی ایجاد شده توســط *مایکوپلاسما پنومونیه* در طول ســال رخ می‌دهد. اگرچه در کودکان سنین مدرسه و بالغین جوان شــایعتر می‌باشــد، امّا می‌تواند در تمام سنین اتفاق بیافتد. عفونت بوســیله انتقال شخص به شخص و از طریق ترشحات تنفسی آلوده رخ می‌دهد. سن این بیمار و تظاهرات بالینی، مشخص کننده عفونت *مایکوپلاسما پنومونیه* است.

فصل ۳۱

ریکتزیا، ارلیشیا و باکتری‌های وابسته

یک مرد ۲۴ ساله که در شمال کالیفرنیا زندگی می‌کند به دلیل تب آرترالژی، میالژی و بی قراری به بخش اورژانس عمومی مراجعه کرده است او تا ۴ روز قبل از پذیرش حال خوبی نداشت، تا این که تب ۴۰ درجه سانتی‌گراد، سردرد شدید و درد عضلانی در او ظاهر شد. معاینات فیزیکی، وضعیت بیمار را بحرانی نشان داد که دمای بدن ۳۹/۷ درجه سانتی‌گراد، نبض ۱۱۰ ضربه در دقیقه، میزان تنفس ۲۸ تنفس در دقیقه، فشار خون ۱۰۰/۶۰ میلی متر جیوه بود و راش‌ها در اندام‌های انتهایی مانند کف دست، کف پا دیده شدند. بیمار مورد نظر ۱۰ روز قبل از هجوم علایم بیماری، به میزان زیادی مورد گزش کنه‌ها قرار گرفته بود. تب لکه دار کوه‌های راکی در تشخیص بررسی شد و تست‌های سرولوژی برای گونه‌های ریکتزیا تشخیص را تایید کردند.

۱. از چه آنتی بیوتیکی برای درمان می‌توان استفاده کرد؟ کدام آنتی بیوتیک نباید استفاده شود؟
۲. کدام ریکتزیاها در ارتباط با ناقلین زیر می‌باشند: کنه، شپش، مایت، کک؟
۳. چرا استفاده از رنگ آمیزی گرم در تشخیص عفونت‌های ریکتزیایی مناسب نیست؟
۴. ارلیشیا و آناپلاسما از نظر تاریخی مرتبط با ریکتزیا بوده‌اند. بیماری بالینی ناشی از ارلیشیا چافنسیس و آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم را با هم مقایسه کنید.
۵. کدام بیماری‌های بالینی توسط کوکسیلا بورنتی ایجاد می‌شوند؟

پاسخ‌ها

۱. عفونت‌های ریکتزیایی با تتراسایکلین‌ها (مانند داکسی‌سایکلین) یا فلوروکینولون‌ها (مانند سیپروفلوکساسین) درمان می‌شوند. اگرچه کلرامفنیکل در شرایط in vitro فعال است، اما شیوع بالایی از برگشت بیماری با این آنتی‌بیوتیک در ارتباط می‌باشد. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (مانند، پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، کارباپنم‌ها)، آمینوگلیکوزیدها و تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول غیرفعال می‌باشند.

۲. کنه‌ها ناقلین ریکتزیاها و بیماریهای زیر هستند: ریکتزیا *ریکتزیا* (تب لکه‌ای کوه راکی)، *ریکتزیا آفریقا* (تب گزش کنه آفریقایی)، *ریکتزیا استرالیس* (تیفوس کنه‌ای استرالیایی)، *ریکتزیا کونوری* (تب لکه‌ای مدیترانه‌ای (Mediterranean spotted Fever))، ریکتزیا ژاپونیکا (تب لکه‌ای ژاپنی)، ریکتزیا سیبریکا (تیفوس کنه‌ای سیبریایی). تنها ریکتزیا ریکتزی بطور معمول در ایالت متحده آمریکا جداسازی می‌گردد. شپش با *ریکتزیا پرووازکی* (تیفوس اندمیک) و مایت‌ها با ریکتزیا آکاری (آبله ریکتزیایی) و *اورینتیا تسوتسوگاموشی* (تیفوس اسکراب) و کک‌ها با *ریکتزیا تیفی* (تیفوس موشی) در ارتباط هستند.

۳. ریکتزیاها کوچک هستند و بطور ضعیفی با رنگ گرم رنگ‌آمیزی می‌شوند زیرا لایه پپتیدوگلیکان در آنها اندک است.

۴. *ارلیشیا چافنسیس* عامل ایتولوژیک ارلیشیوز مونوسیتی انسان است و مونوسیت‌های خونی و فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای را در بافت‌ها و ارگان‌ها آلوده می‌کند. تقریباً ۱ تا ۳ هفته بعد از مواجهه در بیماران یک بیماری شبه آنفلوآنزا با تب بالا، سردرد، ضعف و درد عضلانی ایجاد می‌شود. راش در یک سوم از بیماران ایجاد می‌شود. آناپلاسما *فاگوسیتوفیلوم* عامل آناپلاسموز انسانی است (قبلا ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان نامیده می‌شد) و باعث آلودگی گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها) می‌شود. تقریبا ۵ تا ۱۱ روز پس از مواجهه یک بیماری شبه آنفلوآنزا ایجاد می‌شود، اما راش غیر شایع است. در هر دو بیماری، بیش از نیمی افراد آلوده، نیاز به بستری شدن دارند و بهبودی طولانی مدت است.

۵. اغلب عفونت‌های *کوکسیلا بورنتی* بدون علامت هستند یا علایم شبه آنفلوآنزا خفیف مشاهده می‌شود. بیماری‌های شدید شامل پنومونی، هپاتیت یا تب مجزا می‌باشند. هرچند، شایع‌ترین تظاهر، اندوکاردیت تحت حاد می‌باشد.

ریکتزیا ریکتزی

کلمات کلیدی

باکتری‌های درون سلولی، تب لکه‌دار کوه‌های راکی، واسکولیت، کنه، تست میکروایمونوفلورسنس.

بیولوژی و بیماریزایی

- باکتری‌های درون سلولی کوچک هستند.
- با رنگ گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند، با رنگ‌های گیمسا و گیمنز بهتر رنگ می‌شوند.
- تکثیر در سیتوپلاسم و هسته سلول‌های اپی‌تلیال اتفاق می‌افتد که منجر به واسکولیت می‌گردد.
- رشد درون‌سلولی باکتری‌ها را از پاکسازی توسط سیستم ایمنی محافظت می‌نماید.

اپیدمیولوژی

- *ریکتزیا ریکتزی* شایع‌ترین پاتوژن ریکتزیایی در ایالات متحد آمریکا است.
- کنه‌های سخت (مانند کنه سگ، کنه چوب) مخازن و ناقلین اصلی هستند.
- جهت انتقال نیاز به تماس طولانی‌مدت است.
- در نیمکره غربی و در ایالات متحده آمریکا گسترش یافته است، اغلب عفونت‌ها در ایالات متحده آمریکا در پنج ایالت شامل کارولینای شمالی، اوکلاهاما، آرکانزاس، تنسی و میسوری گزارش شده‌اند.
- شایع‌ترین زمان بیماری از آوریل تا سپتامبر است.

بیماری‌ها

- تب لکه‌دار کوه‌های راکی از طریق تب بالا، سردرد شدید، دردهای عضلانی و راش مشخص می‌شود، در بیماران درمان‌نشده یا جایی که تشخیص با تأخیر انجام می‌شود عوارض شایع است.

تشخیص

- معمولاً از روش سرولوژی (مانند تست میکروایمونوفلورسنس) برای تشخیص استفاده می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

- داکسی سایکلین داروی انتخابی است.
- افراد باید از نواحی زندگی کنه دوری کنند، لباس‌های محافظت‌کننده بپوشند و از ترکیبات مؤثر از بین‌برنده حشرات استفاده شود.
- افراد باید کنه‌هایی که به بدن متصل می‌شوند را به سرعت از بدن جدا نمایند.
- در حال حاضر واکسن در دسترس نیست.

ریکتزیا پرووازکی

کلمات کلیدی

باکتری‌های داخل سلولی، تیفوس منتقل‌شونده از طریق شپش، بیماری بریل – زینسر، واسکولیت، مخزن انسانی، تست میکرو ایمونوفلورسنس.

بیولوژی و بیماریزایی

- باکتری‌های درون سلولی کوچک هستند.
- با رنگ گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرد، با رنگ‌های گیمسا و گیمنز بهتر رنگ می‌شود.
- تکثیر در سیتوپلاسم سلول‌های اندوتلیال اتفاق می‌افتد که منجر به واسکولیت می‌شود.
- رشد درون سلولی باکتری‌ها را از پاکسازی توسط سیستم ایمنی محافظت می‌نماید.

اپیدمیولوژی

- انسان‌ها مخزن اصلی هستند، انتقال از فردی به فرد دیگر توسط شپش ناقل انجام می‌شود.
- اعتقاد بر این است که بیماری اسپورادیک از سنجاب‌ها به انسان‌ها از طریق سگ‌های سنجاب انجام می‌شود.
- عود مجدد بیماری سال‌ها پس از عفونت اولیه می‌تواند به وجود آید.
- افراد در بالاترین خطر کسانی می‌باشند که در شرایط پرجمعیت و عدم وجود بهداشت زندگی می‌کنند.
- بیماری در سراسر جهان وجود دارد و اغلب عفونت‌ها در مرکز و جنوب آمریکا و آفریقا هستند.
- بیماری به صورت موردی در ایالت‌های شرقی آمریکا دیده می‌شود.

بیماری‌ها

- تیفوس اپیدمیک (تیفوس منتقل شونده از طریق شپش) از طریق تب بالا، سردرد شدید و دردهای عضلانی مشخص می‌شود.
- تیفوس عودکننده (بیماری بریل – زینسر) شکل خفیف‌تر بیماری است.

تشخیص

- تست میکروایمونوفلوسنس تست انتخابی است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- داکسی‌سایکلین داروی انتخابی است.
- از طریق بهبود شرایط زندگی و کاهش جمعیت شپش‌ها به وسیله استفاده از ترکیبات ضد حشرات بیماری کنترل می‌شود.
- واکسن غیرفعال‌شده برای جمعیت‌های در خطر بالا در دسترس هستند.

ارلیشیا و آناپلاسما

کلمات کلیدی

باکتری‌های درون سلولی، بیماری منوسیتی و گرانولوسیتی، کنه‌ها.

بیولوژی و بیماریزایی

- باکتری‌های درون سلولی کوچک هستند که با رنگ گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند، با رنگ‌های گیمسا یا گیمنز بهتر رنگ می‌شوند.

- در فاگوزوم سلول‌های آلوده شده تکثیر می‌یابد.
- رشد درون سلولی باکتری‌ها را در برابر پاکسازی توسط سیستم ایمنی محافظت می‌کند.
- می‌تواند از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم مونوسیت‌ها یا گرانولوسیت‌ها جلوگیری کند.
- پاسخ التهابی ایجاد می‌شود که در پاتولوژی بیماری نقش دارد.

اپیدمیولوژی

- با توجه به گونه‌های *ارلیشیا* مخازن مهم شامل گوزن دم‌سفید، موش، پاسفید، سمورها، وول‌ها (موش‌های شمال اروپا و آمریکا) و سگ‌سانان می‌باشند.
- کنه‌ها ناقلین مهم هستند اما انتقال تخمدانی کارآمد نیست.
- شایع‌ترین مناطق بیماری در ایالات متحده آمریکا ایالت‌های جنوب شرقی، آتلانتیک میانی، میانه غربی و جنوب مرکزی هستند.
- افرادی که با کنه‌ها در مناطق اندمیک بیماری در تماس هستند در بالاترین خطر قرار دارند.
- شایع‌ترین زمان بیماری آوریل تا اکتبر است.

بیماری‌ها

- بیماری‌ها شامل ارلیشیوز مونوسیتی انسان و آناپلاسموز انسان (قبلا ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان نامیده می‌شد) هستند.

تشخیص

- روش میکروسکوپی دارای ارزش محدودی است.
- تست‌های سرولوژی و تکثیر اسیدنوکلئیک روش‌های انتخابی هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- داکسی‌سایکلین داروی انتخابی است، ریفامپین یک جایگزین قابل قبول است.
- پیشگیری شامل دوری از مناطق وجود کنه‌ها، استفاده از لباس‌های محافظت‌کننده و دورکننده‌های حشرات، و جداسازی سریع کنه‌های متصل‌شده به بدن، می‌باشد.
- واکسن‌ها در دسترس نیستند.

کوکسیلا بورنتی

کلمات کلیدی

باکتری‌های درون سلولی، بیماری حاد شبه آنفلوآنزا، اندوکاردیت تحت حاد، بیماری مزمن، تماس تنفسی، آنتی‌ژن‌های فاز I و II.

بیولوژی و بیماریزایی

- باکتری‌های درون سلولی کوچک که با رنگ گرم ضعیف رنگ می‌گیرند، با رنگ‌های گیمسا یا گیمنز بهتر رنگ می‌گیرند.
- در فاگوزوم سلول‌های عفونی‌شده تکثیر می‌یابد.
- در دو فرم وجود دارد: واریانت سلول کوچک عفونی که بسیار در برابر فاکتورهای محیطی مقاوم است؛ واریانت سلول بزرگ که فرم فعال از نظر متابولیکی است.
- انتقال فاز در عفونت رخ می‌دهد: فاز I دارای لیپو پلی‌ساکارید (LPS) سالم است، فاز II دارای LPS کوتاه شده است (قندهای آنتی‌ژن O از دست رفته‌اند).
- رشد درون سلولی باکتری‌ها را از پاکسازی توسط ایمنی محافظت می‌کند.
- در محیط اسیدی فاگوزوم‌ها می‌تواند تکثیر یابد.
- فرم خارج سلولی بسیار مقاوم است و می‌تواند در طبیعت برای مدت طولانی باقی بماند.

اپیدمیولوژی

- دارای مخازن زیادی شامل پستانداران، پرندگان و کنه‌ها می‌باشد.
- اغلب عفونت‌های انسان با تماس با گاوها، گوسفندان، بزها، سگ‌ها و گربه‌های آلوده مرتبط است.
- اغلب بیماری از طریق تنفس کسب می‌شود؛ احتمال ایجاد بیماری در نتیجه مصرف شیر آلوده وجود دارد، کنه‌ها ناقل مهمی برای بیماری انسان نیستند.
- دارای انتشار جهانی است.
- فاقد بروز فصلی است.

بیماری‌ها

- اغلب عفونت‌ها فاقد علامت هستند؛ سندروم شبه آنفلوآنزا غیر اختصاصی شایع‌ترین تظاهر حاد بیماری است؛ کمتر از ۵ درصد بیماران بیماری حاد شاخصی (پنومونی، هپاتیت، پری‌کاردیت، تب) را نشان می‌دهند.
- اندوکاردیت شایع‌ترین فرم بیماری مزمن است.

تشخیص

- شناسایی پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های فاز I و فاز II تست انتخابی است.

درمان، پیشگیری و کنترل

- داکسی‌سایکلین داروی انتخابی برای عفونت‌های حاد است، هیدروکسی کلروکوئین همراه با داکسی‌سایکلین برای درمان عفونت‌های مزمن استفاده می‌شود.
- واکسن‌های آنتی‌ژن فاز I اگر به صورت تک دوز قبل از اینکه حیوان یا انسان با کوکسیلا تماس پیدا کند استفاده گردند محافظت‌کننده و ایمن هستند، در ایالات متحده آمریکا واکسن برای حیوانات یا انسان‌ها در دسترس نیست.

Lps، لیپو پلی ساکارید.

همه باکتری‌های مورد بحث در این فصل زمانی بر اساس این قانون که آنها باسیل‌های گرم منفی داخل سلولی هوازی اجباری هستند در خانواده ریکتزیاسیه تقسیم‌بندی می‌شدند. آنالیز توالی‌های دئوکسی ریبونوکلئیک (DNA) آنها نشان داد که این طبقه‌بندی فاقد اعتبار است بنابراین سه خانواده مجزا به وجود آمد: ریکتزیاسیه با دو جنس شامل ریکتزیا و اورینتیا، آناپلاسماتاسیه با دو جنس شامل ارلیشیا و آناپلاسما، و کوکسیلاسیه شامل کوکسیلا (جدول ۱-۳۱).

ریکتزیاسیه

خانواده ریکتزیاسیه از دو جنس شامل ریکتزیا و *اورینتیا* تشکیل شده است و جنس ریکتزیا به گروه تب لکه‌ای و گروه تیفوس طبقه‌بندی می‌شوند. بسیاری از گونه‌های ریکتزیا موجود در گروه تب لکه‌ای مرتبط با بیماری انسان هستند، از اینرو فقط ریکتزیا ریکتزی (تب لکه‌دار کوه‌های راکی) و ریکتزیا آکاری (آبله ریکتزیایی) در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرند. دو گونه ریکتزیا شامل *ریکتزیا پرووازکی* و *ریکتزیا تایفی* اعضاء گروه تیفوس هستند. در جنس *اورینتیا* یک گونه یعنی اورینتیا تسوتسوگاموشی قرار دارد که ارگانیسم مسئول بیماری تیفوس خاشاک (Scrub Typhus) است.

فیزیولوژی و ساختار

ارگانیسم‌های خانواده ریکتزیاسیه کوچک (۰/۳ میکرومتر عرض و ۱ تا ۲ میکرومتر طول)، و از نظر ساختاری شبیه باسیل‌های گرم منفی می‌باشند، و فقط در داخل سیتوپلاسم سلول‌های یوکاریوت رشد می‌کنند. ساختارهای دیواره سلولی *ریکتزیا* (*Rickettsia*) نمونه بارز باسیل‌های گرم منفی، با یک لایه پپتیدوگلیکان و لیپوپلی ساکارید (LPS) می‌باشند. با این حال، لایه پپتیدوگلیکان در حداقل مقدار خود بوده (با رنگ آمیزی گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرد) و LPS فقط فعالیت اندوتوکسینی ضعیفی دارد. اورینتیا (*Orientia*) فاقد هر دو یعنی لایه پپتیدوگلیکان و LPS می‌باشد. هر دو گروه ارگانیسم‌ها با رنگ‌های گیمسا (Giemsa) و گیمنز (Gimenez) بهتر دیده می‌شوند (شکل ۱-۳۱).

ریکتزیا و *اورینتیا* انگل‌های داخل سلولی اجباری (Strict Intracellular Parasites) می‌باشند که به صورت آزاد در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده یافت می‌شوند. باکتری‌ها با اتصال به گیرنده‌های سطح سلول میزبان وارد سلول‌های یوکاریوت می‌شوند و فاگوسیتوز را القاء می‌کنند. پس از بلعیده شدن، *ریکتزیا* و *اورینتیا* باید غشاء فاگوزوم را به وسیله تولید یک فسفولیپاز (Phospholipase) تخریب نموده و به درون سیتوپلاسم آزاد گردند، در غیر این صورت ارگانیسم زنده نخواهد ماند. تکثیر در داخل سلول میزبان به وسیله تقسیم دوتایی (Binary Fission) آهسته می‌باشد (زمان تکثیر ۹ تا ۱۲ ساعت است). *اورینتیا* و *ریکتزیاهای* گروه تب لکه‌ای در سیتوپلاسم (Cytoplasm) و هسته (Nucleus) سلول‌های آلوده تکثیر می‌یابند و دائما از طریق برآمدگی‌های سیتوپلاسمی طویل (Long Cytoplasmic Projections) از سلول‌های آلوده آزاد می‌شوند. بر عکس، گروه تیفوس (Typhus Group) تا تخریب غشاهای سلول، سیگنال مرگ سلول و آزاد شدن باکتری، در ستیوپلاسم سلول تجمع می‌یابند. اعتقاد بر این است که تفاوت اصلی به وسیله تحرک درون سلولی (Intracellular Motility) ایجاد می‌گردد: به طوریکه گروه تب لکه‌ای قادر است اکتین (Actin) سلول میزبان را پلیمریزه (Polymerize) نماید، در صورتی که گروه تیفوس فاقد ژن (Gene) مورد نیاز می‌باشد. به محض اینکه این باکتری‌ها از سلول میزبان آزاد می‌شوند، آن‌ها ناپایدار هستند و به سرعت از بین می‌روند.

ژنوم *ریکتزیا پرووازکی* توالی یابی شده و اطلاعاتی در مورد طبیعت انگلی این باکتری‌ها فراهم گردیده است. این باکتری‌ها برای بسیاری از عملکردها از جمله متابولیسم کربوهیدرات، بیوسنتز لیپید، سنتز نوکلئوتید و سنتز اسیدآمینه، به سلول میزبان خودشان وابسته هستند. علاوه بر این، این باکتری‌ها قادر به تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) از طریق چرخه تری کربوکسیک اسید می‌باشند، یا آن‌ها می‌توانند به عنوان انگل‌های انرژی (Energy Parasites) عمل کنند و ATP سلول میزبان را تا زمانی که در دسترس است، مورد استفاده قرار دهند.

بیماریزایی و ایمنی

ریکتزیا ریکتزی یعنی عامل تب لکه‌ای کوه‌های راکی

جدول ۱-۳۱. ریکتزیا، اورینتیا، ارلیشیا، آناپلاسما و کوکسیلا.

ارگانیسم	ریشه تاریخی
ریکتزیا ریکتزی (*Rickettsia rickettsii*)	پس از Howard Ricketts، کسی که ادعا کرد کنه چوب به عنوان ناقل تب لکه‌ای کوه‌های راکی می‌باشد، نامگذاری شد.
ریکتزیا آکاری (*R. akari*)	*akari* به معنی مایت، ناقل آبله ریکتزیایی می باشد.
ریکتزیا پرووازکی (*R. prowazekii*)	پس از Stanislav von Prowazek، یک محقق اولیه تیفوس که او قربانی این بیماری شد، نامگذاری گردید.
ریکتزیا تایفی (*R. typhi*)	*typhi* به معنی تیفوس یا تب.
اورینتیا تسوتسوگاموشی (*Orientia tsutsugamushi*)	*Orientia* به معنی مشرق زمین، *tsutsugamushi* به معنی بیماری مایت، نامی عمومی این بیماری در مشرق زمین می باشد.
ارلیشیا (*Ehrlichia*)	پس از میکروبیولوژیست آلمانی Paul Ehrlich نامگذاری شد.
ارلیشیا چافنسیس (*Ehrlichia chaffeensis*)	اولین بار در یک سرباز ارتش در Fort Chaffee, Ark جدا شد.
ارلیشیا اوینگی (*Ehrlichia ewingii*)	پس از میکروبیولوژیست آمریکایی William Ewing نامگذاری شد.
آناپلاسما (*Anaplasma*)	*an* یعنی بدون، *plasma* به معنی بدون شکل (چیزی بدون شکل، اشاره به انکلوزیون داخل سیتوپلاسمی دارد).
آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم (*Anaplasma phagocytophilum*)	*phago* به معنی خوردن، *kytos* به معنی مخزن یا محوطه، *philein* به معنی دوست داشتن (یافت شونده در فاگوسیت‌ها).
کوکسیلا بورنتی (*Coxiella burnetii*)	پس از Harold Cox و F.M. Burnet کسانی که به ترتیب باکتری را از کنه‌ها در مونتانا و بیماران در استرالیا جدا نمودند.

(Rocky Mountain Spotted Fever) مدل خوبی برای عفونت‌های ریکتزیایی می‌باشد، و شایع‌ترین ریکتزیا ایجاد کننده بیماری انسانی در ایالات متحده آمریکا است. شواهدی مبنی بر تولید توکسین‌ها (Toxins) توسط *ریکتزیا ریکتزی* وجود ندارد و شواهدی وجود ندارد که پاسخ ایمنی میزبان عامل تظاهرات پاتولوژیک تب لکه‌ای کوه‌های راکی باشد. پروتئین غشاء خارجی (Outer Membrane Protein A [OmpA]) روی سطح *ریکتزیا ریکتزی* بیان می‌شود و مسئول توانایی باکتری جهت چسبیدن به سلول‌های اندوتلیال (Endothelial Cells) می‌باشد. پس از اینکه باکتری به درون سلول میزبان نفوذ می‌کند، آن‌ها از فاگوزوم رها می‌شوند و آزادانه هم در سیتوپلاسم و هم در هسته تکثیر می‌یابند و از سلولی به سلول مجاور حرکت می‌کنند. تظاهرات بالینی اصلی در نتیجه تکثیر باکتری‌ها در سلول‌های اندوتلیال و به دنبال آن آسیب به سلول‌ها و نشت از رگ‌های خونی ظاهر می‌شوند. کاهش غیر طبیعی حجم پلاسما و کاهش پروتئین‌های خونی به دلیل ورود پلاسما به درون بافت‌ها بوده که می‌توانند منجر به کاهش خون رسانی به ارگان‌های مختلف و نارسایی در آن ارگان‌ها شوند. پاسخ ایمنی میزبان به عفونت بر اساس کشتار درون سلولی وابسته به سایتوکین و پاکسازی توسط لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک CD8 می‌باشد. همچنین پاسخ آنتی‌بادی بر علیه پروتئین‌های غشاء خارجی ریکتزیا نیز ممکن است مهم باشد.



شکل ۱-۳۱. رنگ آمیزی گیمنز (Gimenez Stain) از سلول‌های کشت بافت آلوده شده با *ریکتزیاهای* گروه تب لکه‌ای.

اپیدمیولوژی

گونه‌هـــای بیماریزا *ریکتزیـــا* و *اورینتیا* در مخازن بندپا حفظ می‌شوند و به وسیله ناقلین بندپا (مانند کنه‌ها، مایت‌ها، شـپش‌ها، کک‌ها؛ جدول ۲-۳۱) منتقل می‌شوند. انسان‌ها میزبان‌های تصادفی (Accidental) هســتند. ریکتزیاها در میزبان‌هـــای مخزن (عمدتاً جوندگان) و ناقلین بندپای خود (برای مثال، کنه‌ها، مایت‌ها، کک‌ها) نگهداری می‌شـوند. از آنجاییکـه **انتقـال از طریـق تخمـدان (Transovarian Transmission)** در بندپایـان رخ می‌دهـد، بنابراین آن‌ها هـم به عنوان ناقل و هم میزبـان عمل می‌نمایند. یکی از استثناها در این مورد *ریکتزیا پرووازکی* می‌باشد به این دلیل که انسان‌ها میزبان اصلی هستند و بندپای ناقل شپش بدن انسان است. باکتری‌ها شـپش را از بین می‌برند، در نتیجه انتقال از طریق تخمدان مهم نمی‌باشد.

توزیع بیماری‌های ریکتزیایی توسط توزیع بندپا میزبان یا ناقل مشخص می‌شود. اکثر عفونت‌های ایجاد شده توسط ناقلین کنـــه‌ای (مانند تب‌های لکــه ای) محدود به توزیع جغرافیایی می‌باشـند، در حالی که عفونت‌های ریکتزیایی مرتبط با دیگر ناقلین از جمله شپش‌ها (*ریکتزیا پرووازکی*)، کک‌ها (*ریکتزیا تایفی*)، و مایت‌ها (*ریکتزیا آکاری*، *اورینتیا تسوتسوگاموشـــی*) توزیع جهانی دارند (جـدول ۲-۳۱ را ببینید).

در ســال ۲۰۱۷ بیـــش از ۶۲۰۰ مـورد از تب لکه‌ای کوه‌های راکی در ایالات متحده گزارش شـد. بیش از ۹۰ درصد از همـــه عفونت‌ها از **آوریل تا سـپتامبر**، (مطابق با بیشــترین دوره فعالیــت کنـــه)، رخ می‌دهنـد و اکثریت عفونت‌ها در پنج ایالت شامل کارولینای شمالی، اوکلاهاما، آرکانزاس، تنسی و میسوری گزارش شده‌اند. مخزن و ناقل اصلـی *ریکتزیا ریکتـــزی* **کنه‌های ســخت (Hard Ticks)** در خانواده ایکســودیده (Ixodidae) می‌باشـد. سه نوع از شـایع‌ترین کنه‌های سخت مرتبط با این بیماری در ایالات متحده **آمریکا کنه سگ (درماسنتور واریابیلیس)** در ایالات جنوب شــرقی و ســاحل غربی، کنه **سـگ قهوه‌ای (ریپی سفالوس سانگوئینوس)** در آریزونا و **کنه چوب (درماسنتور اندرسـونی)** در ایالات کوه‌های راکی و جنوب غربی کانادا می‌باشند. ناقلین کنه‌ای دیگر در آمریکای جنوبی و مرکزی شناسایی شـده‌اند. قبل از وقوع انتقال، یک فرد باید برای دوره طولانـــی در معرض کنه قرار بگیـــرد (برای مثال، ۶ ساعت یا بیشتر). ریکتزیاهای غیر بیماریزای خفته به وسیله بلع خون گرم، فعال می‌شــوند سپس از غدد بزاقی کنه آزاد شده و به درون جریان خون میزبان انسانی وارد شوند.

ریکتزیـــا آکاری (*R.akari*) عامــل ایجادکننـــده **آبله ریکتزیایـــی (Rickettsial Pox)** یکی از معدود ریکتزیاها در گروه تب لکه‌ای می‌باشد که **توزیع جهانی (Cosmopolitan Distribution)** دارد و به وســیله **مایت‌های (Mites)** آلوده منتقل می‌شــود. بیماری تأیید شده با کشــت از اوکراین، کرووآســی، کره و ایالات متحده آمریــکا عمدتاً در منطقه شهر نیویورک گزارش شده است. دسته‌ای از موارد بیماری در شـــهر نیویورک به دنبال رهایی باســیلوس آنتراسیس در سال ۲۰۰۱ وقتی که بیوپســی تهیه شده از اسکارهای ســاکنین شهر نشــان داد که حاوی ریکتزیا آکاری هستند نه *باســیلوس آنتراسیس* تأیید شد. بر اساس این تجربه این احتمال وجود دارد که آبله ریکتزیایی در مناطق اندمیک به خوبی تشخیص داده نمی‌شود. عفونت‌های ناشی از *ریکتزیا آکاری* از طریق گزش انگل‌های خارجی موش (برای مثال مایت‌ها) در جمعیت جوندگان حفظ می‌شوند و درمایت‌ها از طریق انتقال تخمدانی حفظ می‌گردند. انســان‌ها هنگامی که توسط مایت‌های آلوده گزیده می‌شوند به عنوان میزبان تصادفی به شمار می‌آیند.

ریکتزیا پرووازکـــی (*R.prowazekii*) یکی از دو عضو ریکتزیاهای گروه تیفوس می‌باشـــد کـــه عامل اتیولوژیک تیفوس **اپیدمیک** یا **منتقل شونده توسط شپش (Epidemic or Louse-borne Typhus)** اســت. **انســان‌ها** مخـــزن (Reservoir) اصلی بیماری هســـتند و ناقل آن **شپش بدن انســان (Human Body Louse)** اســت. یعنی *پدیکولوس هومانوس* (*Pediculus humanus*) است. تیفوس اپیدمیک در بین افرادی که در شــرایط جنــگ، قحطی‌ها و بلایای طبیعـــی زندگـــی می‌کننــد رخ می‌دهد. مرگ شـــپش در اثر عفونـــت در طی ۲ تا ۳ هفته مانــع از انتقال تخمدانی (Transovarian Transmission) *ریکتزیـــا پرووازکـــی* می‌گـــردد. بیماری در آمریکای مرکـــزی و جنوبی و آفریقا وجود داشته و در ایالات متحده شیوع کمتری دارد.

بروز بیماری در ایالات متحده آمریکا ناشـــناخته است زیرا ایـــن بیماری به عنـــوان یک بیمـــاری قابل گزارش

جدول ۲-۳۱. اپیدمیولوژی عفونت‌های ناشی از ریکتزیا و باکتری‌های وابسته

ارگانیسم	بیماری	مخزن	ناقل	توزیع
ریکتزیا ریکتزی	تب لکه‌ای کوه‌های راکی	کنه‌ها، جوندگان وحشی	کنه‌های سخت (کنه سگ، کنه چوب)	غرب کانادا، قاره آمریکا، مکزیک، پاناما، آرژانتین، برزیل، بولیوی، کلمبیا، کاستاریکا
ریکتزیا آکاری	آبله ریکتزیایی	مایت‌ها (شیگرها)، جوندگان وحشی	مایت‌ها	آمریکای شمالی (به ویژه نواحی شهری شمال شرقی ایالات متحده آمریکا)
ریکتزیا پرووازکی	تیفوس اپیدمیک (منتقل شده از طریق شپش)	انسان‌ها	پشه بدن انسان	نواحی کوهستانی آفریقای مرکزی و شرقی (بروندی، رواندا، اتیوپی)، آمریکای مرکزی و جنوبی، آسیا
	تیفوس عودکننده	انسان‌ها	بیماری عودکننده	سراسر جهان
	تیفوس اسپورادیک	سنجاب‌های پروازکننده، شپش‌ها و کک‌های سنجاب	احتمالاً کک‌های سنجاب	ایالات متحده آمریکا
ریکتزیا تایفی	تیفوس اندمیک (موشی)	گربه‌ها، اوپسوم‌ها، راکون‌ها، راسوها، جوندگان وحشی	کک گربه، کک رت	سراسر جهان
اورینتیا تسوتسوگاموشی	تیفوس خاشاک	مایت‌ها (شیگرها)، جوندگام وحشی	مایت‌ها	ژاپن، آسیای شرقی، شمال استرالیا، غرب و جنوب غربی جزایر پاسیفیک
ارلیشیا چافنسیس	ارلیشیوز مونوسیتی انسان	گوزن‌ها، سگ‌ها، روباه‌ها، کایوت‌ها، گرگ‌ها	کنه‌های نرم (کنه تک‌ستاره)	آمریکای شمالی و جنوبی، آسیا
ارلیشیا اوینگی	ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان	سگ‌ها، گوزن‌ها	کنه‌های نرم (کنه تک‌ستاره)	آمریکای شمالی (غیر شایع، میسوری)
آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم	آناپلاسموز گرانولوسیتی انسان	پستانداران کوچک (جوندگان، سمورچه‌ها، موش‌ها)، گوزن‌ها، گوسفندها	کنه‌های نرم (کنه پا سیاه)	آمریکای شمالی (بالای میانه غربی و شمال شرقی)، اروپا، آسیا
کوکسیلا بورنتی	تب کیو	پستانداران، پرندگان، کنه‌ها	کنه‌های تصادفی (اغلب عفونت‌ها پس از تنفس رخ می‌دهد.)	سراسر جهان

به مراکز بهداشت عمومی به حساب نمی‌آید. بیماری تک گیر در ایالات متحده آمریکا عمدتا به مناطق روستایی ایالات شرقی محدود می‌شود. علت وجود این بیماری در این مناطق آن است که سنجاب‌های پروازی (Flying Squirrels) و همچنین کک‌های سنجاب‌ها و شپش‌ها به ریکتزیا پرووازکی آلوده هستند. شپش‌های سنجاب از انسان تغذیه نمی‌کنند اما کک‌ها می‌توانند عامل انتقال ریکتزیا از سنجاب‌ها به انسان‌ها باشند. شواهد سرولوژیک و اپیدمیولوژیک این فرضیه را تأیید می‌کنند.

بیماری عودکننده ناشی از *ریکتزیا پرووازکی* (بیماری بریل زینسر [Brill-Zinsser Disease]) می‌تواند سال‌ها پس از عفونت اولیه در فرد به وجود آید. چنین افرادی در

ایالات متحده عمدتاً مهاجران اروپای شرقی هستند که در طول جنگ جهانی دوم در معـرض تیفوس اپیدمیک قرار گرفته‌اند.

تیفـوس اندمیک یـا موشـی (Endemic or Murine Typhus) به وسیله ریکتزیا تایفی (*R.typhi*) ایجاد می‌شود. این بیماری در تمام جهان عمدتاً در مناطق گرم و مرطوب گسترده اسـت. در ایالات متحده آمریکا سالانه حدود ۵۰ تا ۱۰۰ مورد گزارش شـده که بیشـترین مورد مربوط به ایالت‌های خلیجی (به خصوص تگزاس) و کالیفرنیای جنوبی اسـت. بیماری اندمیک در افراد ساکن در مناطق معتدل و تحت حاره ساحلی آفریقا، آسیا، اسـترالیا، اروپا و آمریکای جنوبی به طور مداوم گزارش می‌شود. جوندگان (Rodents) مخزن اصلی بوده و کک رت (Rat Flea) یعنی *گزنوپسیلا کئوپیس* (*Xenopsylla cheopis*) ناقل اصلی اسـت. با این حال کک گربـه (Cat Flea) یعنی کتنوسـفالیدس فلیس (*Ctenocephalides felis*) که گربه‌ها، اپوسوم‌ها، راکون‌ها و راسـوها را عفونی می‌کند به عنوان یک ناقل مهم برای بیمـاری در ایالات متحده آمریکا در نظر گرفته می‌شـود. اغلب عفونت‌ها در طول ماه‌های گرم رخ می‌دهند.

اورینتیا تسوتسوگاموشـی (*O.tsutsugamushi*) عامل اتیولوژیـک تیفـوس خاشـاک (Scrub Typhus) اسـت. این بیماری توسـط مایت (Mites) [شـیگرها (Chigers)، مایت‌های قرمز (Red Mites)] به انسـان منتقل می‌شوند. مخـزن این بیماری جمعیت‌ها مایت می‌باشـند که در آنها باکتری‌ها به وسیله راه‌های انتقال تخمدانی (Transovarian) منتقل می‌گردند. عفونت همچنین در جمعیت جونده وجود دارد کـه می‌تواند به عنوان مخزنی برای عفونت‌های مایت عمل کند. از آنجا که مایت‌ها در طول زندگی خود تنها یک بار تغذیه می‌کنند از اینرو اعتقاد بر این اسـت که جوندگان مخـزن مهمی برای بیماری انسـان نمی‌باشـند. تیفوس خاشاک (بوته‌زار) در افراد ساکن در آسیای شرقی، استرالیا، ژاپن و سـایر جزایر غربی اقیانوس آرام وجود دارد. بیماری می‌تواند به ایالات متحده آمریکا نیز وارد شده باشد.

بیماری‌های بالینی

بیمـاری علامت دار تب لکه‌ای کوه‌هـای راکی (مورد بالینـی ۱-۳۱) در طی ۷ روز (بین ۲ تا ۱۴ روز) بعد از گزش کنه ایجاد می‌شود (جدول ۳-۳۱). اگرچه بیمار ممکن است متوجه گزش بدون درد کنه را به خاطر نیاورد. حمله بیماری با تب بالا، سردرد که ممکن است با بی قراری، میالژی، تهوع، اسـتفراغ، درد شکمی و اسـهال همراه باشد، آغاز می‌گردد. راش‌های ماکولار ممکن است در ۹۰ درصد از بیماران بعد از ۳ روز ایجاد شود، اوایل این راش‌ها روی مچ دست‌ها، بازوها و قوزک پاها و سپس روی تنه منتشر می‌گردند. کف دست‌ها و کف پاها نیز می‌توانند درگیر شوند. راش می‌تواند به سمت فرم لکه‌ای یا پتشـی تبدیل شـود که پیشرو بیماری خیلی شدیدتری اسـت. عوارض تب لکه‌ای کوه‌های راکی شامل نشانه‌های عصبی، اختلال تنفسی و کلیوی و ناهنجاری‌های قلبی می‌باشد. تاخیر در تشخیص چه به علت تظاهرات بالینی نامشـخص و یا تشخیص ندادن پزشک، با پیش آگهی بدتر همـراه خواهد بود. میزان مرگ و میـر در بیماری در درمان نشده در حدود ۱۰ تا ۲۵ درصد است.

عفونـت بالینی بـا *ریکتزیـا آکاری* آبلـه ریکتزیایی [Rickettsial Pox]، دو فـازی (Biphasic) اسـت. در ابتدا در محلی که مایت، میزبان را گزیده پاپولی ایجاد می‌شـود.

مورد بالینی ۱-۳۱. تب لکه‌ای کوه‌های راکی

Oster و همکارانـش، یک سـری از بیمارانی که تب لکه‌ای کوه‌های راکی را بعد از کار با ریکتزیا ریکتزی در آزمایشگاه به دسـت آورده بودند را شرح می‌دهند. بیماری ۲۱ساله تکنسین دامپزشـکی با شکایت از سـرفه بدون خلط، درد عضلانی به درمانگاه مراجعه کرد. او با پنی‌سیلین تحت درمان قرار گرفت و مرخص شـد. طی چند روز بعد او دچار لرزش و سردرد شد. زمانی که به بیمارستان بازگشـت، دمای بدن او به ۴۰ درجه رسیده بود و راش‌های ماکولار در اندام‌های انتهایی و تنه‌اش داشـت. درمان با تتراسـایکلین درون عروقی شـروع شد اما همچنان تـب در او باقی مانده بود و راش‌های او به پتشـی روی تنه، اندام‌های انتهایی او و پاشـنه‌های پایش پیشـرفت کرده بود و درمان با تتراسـایکلین درون عروقی برایش شروع شـد. در طول ۲ هفته این نشـانه‌ها از بین رفـت و بیمار به آهسـتگی درمان یافت. گرچه این بیمار به طور مسـتقیم با ریکتزیا ریکتزی سـر وکار نداشت اما او از یک آزمایشگاه که روی پردازش ریکتزیا ریکتزی کار می‌کردند، بازدید کرده بود. این بیمار مثالی از خصوصیات تب لکه‌ای کوه‌های راکی شامل سردرد، تب، درد عضلانی و راش ماکولوپاپولار که می‌تواند به راش لکه‌ای یا پتشی تبدیل شود را نشان داد.

جدول ۳-۳۱. مسیر بالینی بیماری‌های انسانی ناشی از ریکتزیا، و باکتری‌های وابسته

بیماری	متوسط دوره کمون (روزها)	تظاهر بالینی	راش	اسکار	مرگ و میر بدون درمان (درصد)
تب لکه‌ای کوه‌های راکی	۷	بروز ناگهانی، تب، لرز، سردرد، درد عضلانی، تهوع، استفراغ، درد شکمی	بیشتر از ۹۰ درصد ماکولار، انتشار از انتهای بدن به مرکز بدن	خیر	۲۵-۱۰
آبله ریکتزیایی	۱۴-۹	بروز ناگهانی، تب، لرز، سردرد، درد عضلانی، ترس از نور	۱۰۰ درصد، پاپولو وزیکولار، ژنرالیزه	بله	پایین
تیفوس اپیدمیک	۸	بروز ناگهانی، تب، لرز، سردرد، درد عضلانی، درد مفصل	۲۰ تا ۸۰ درصد، ماکولار، انتشار از مرکز به خارج بدن	خیر	۲۰
تیفوس اندمیک	۱۴-۷	بروز تدریجی، تب، سردرد، درد عضلانی، سرفه	۵۰ درصد، راش ماکولوپاپولار بر روی تنه	خیر	پایین
تیفوس اسکرابی	۱۲-۱۰	بروز ناگهانی، تب، سردرد، درد عضلانی	کمتر از ۵۰ درصد، راش ماکولوپاپولار، انتشار از مرکز به خارج بدن	خیر	۱۵-۱
ارلیشیوز مونوسیتی انسان	۱۴-۷	تب بالا، سردرد، کسالت، دردهای عضلانی، لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی، افزایش ترانس آمینازهای سرم	راش (در بچه‌ها شایع‌تر از بالغین است)	خیر	۳-۲
ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان	۱۴-۷	تب بالا، سردرد، کسالت، دردهای عضلانی	راش	خیر	اطلاعات ناکافی
آناپلاسموز گرانولوسیتی انسان	۱۰-۵	تب بالا، سردرد، کسالت، دردهای عضلانی، لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی، افزایش ترانس آمینازهای سرمی	راش در کمتر از ۱۰ درصد بیماران	خیر	کمتر از ۱
تب کیو	۱۴-۱۰	شروع ناگهانی، تب بالا، سردرد، کسالت، دردهای عضلانی، احتمال پیشرفت به سمت هپاتیت، پنومونی یا اندوکاردیت تحت حاد (تب کیو مزمن)	خیر	خیر	کمتر از ۵

پاپول تقریبا ۱ هفته پس از گزش ظاهر شده و به سرعت به سمت اولسراسیون و در نهایت تشکیل اسکار پیشرفت می‌کند. در طی این دوره، ریکتزیا به طور سیستمیک منتشر می‌شود. پس از دوره انکوباسیون ۷ تا ۲۴ روزه (متوسط ۹ تا ۱۴ روز)، فاز دوم بیماری به طور ناگهانی با تب بالا، سردرد شدید، لرز، تعریق، درد عضلانی و ترس از نور (Photophobia) شروع می‌شود. یک راش پاپولووزیکولار ژنرالیزه در طی ۲ تا ۳ روز تشکیل می‌شود. یک پیشروی شبه آبله در راش مشاهده می‌شود، وزیکول‌ها تشکیل شده و سطح آن پوسته‌ای می‌شود. وجود راش (Rash) این بیماری را از آنتراکس (Anthrax) افتراق می‌دهد و در بیماری که دارای تب بالا و اسکار می‌باشد، باید تشخیص بالینی آبله ریکتزیایی را قویا مدنظر قرار داد. برخلاف ظاهر راش منتشر، آبله ریکتزیایی معمولا خفیف و غیرپیچیده است و بهبودی کامل در طی ۲ تا ۳ هفته بدون درمان دیده می‌شود (مورد بالینی ۲-۳۱).

مورد بالینی ۲-۳۱. ریکتزیای تاولی در شهر نیویورک

گروه تحقیقاتی Koss، ۱۸ بیمار با ریکتزیای تاولی پس از ۲۰ ماه از حمله بیوتروریسمی سیاه زخم را در پاییز سال ۲۰۰۱، شرح می‌دهند. این بیماران با علائمی از اسکار نکروتیک که فکر می‌شد یک بیماری پوستی سیاه زخم است، به بیمارستان انتقال دادند. همچنین این بیماران علائمی نظیر تب، سردرد و راش پاپولووزیکولار را داشتند. تعدادی از آن‌ها شکایت از میالژی، گلودرد، آرترالژی و عوارض معدی و روده‌ای داشتند. رنگ آمیزی بافت شناسی از اسکار و بیوپسی پوست آن‌ها، تشخیص ریکتزیا تاولی را تایید کرد.

در یک مطالعه تیفوس اپیدمیک در آفریقا، مشاهده شد که بیماری بالینی بعد از یک دوره متوسط ۸ روزه (متوسط ۲ تا ۳۰ روز) به وجود می‌آید. اغلب بیماران در ابتدا علائم غیر اختصاصی دارند، سپس طی ۱ تا ۳ روز، تب بالا، سردرد شدید و درد عضلانی رخ می‌دهد. سایر علائم می‌توانند شامل پنومونی، آرترالژی و درگیری عصبی (گیجی، توهم، کما) باشند. در بسیاری از بیماران راش پتشی یا ماکولار وجود داشته، اما در افراد دارای پوست سیاه رنگ می‌تواند راش از نظر دور بماند. میزان مرگ و میر در اثر عدم درمان، ۲۰ تا ۳۰ درصد می‌باشد، این میزان مرگ ممکن است در جمعیتی با بهداشت ضعیف و سوء تغذیه و فقدان مراقبت پزشکی بیشتر باشد. در بیماران دارای بیماری غیرپیچیده، دمای بدن در عرض ۲ هفته به حالت عادی برمی گردد، اما نقاهت و بهبود کامل ممکن است ۳ ماه یا بیشتر طول بکشد. ریکتزیاها ممکن است برای سال‌ها خفته بمانند و فعال شدن مجدد سبب ایجاد تیفوس اپیدمیک عود کننده یا بیماری بریل زینسر می‌شود. زمانی که علائم ظاهر می‌شوند، باکتریمی (Bacteremia) رخ داده، و بیمار برای شپش بسیار عفونی می‌باشد. دوره این فرم از بیماری معمولا خفیف‌تر بوده و راش خیلی اوقات وجود ندارد و تشخیص بیماری بسیار مشکل‌تر می‌باشد.

دوره انکوباسیون بیماری *ریکتزیا تایفی* (Murine Typhus) ۷ تا ۱۴ روز است. بیماری به طور ناگهانی ظاهر شده و تب، سردرد شدید، لرز، میالژی و تهوع شایع‌ترین علائم هستند. تقریبا در نیمی از بیماران عفونی، به ویژه در اواخر بیماری، راش به وجود می‌آید. این راش‌ها به طور تیپیک محدود به سینه و شکم هستند. دوره بیماری معمولا پیچیده نبوده حتی در بیماران درمان نشده کمتر از ۳ هفته طول می‌کشد.

بیماری ناشی از اورینتیا تسوتسوگاموشی (تیفوس خاشاک) بعد از یک دوره کمون ۶ تا ۱۸ روزه (متوسط ۱۰ تا ۱۲ روز) به طور ناگهانی با سردرد شدید، تب و میالژی (درد عضلانی) گسترش می‌یابد. در کمتر از نیمی از بیماران، راش ماکولار تا پاپولار بر روی تنه گسترش می‌یابد و به صورت گریز از مرکز در تمام بدن انتشار می‌یابد. لنفادنوپاتی منتشر، اسپلنومگالی، اختلالات سیستم عصبی مرکزی و نارسایی قلبی می‌تواند رخ دهد. تب در بیماران درمان نشده بعد از ۲ تا ۳ هفته از بین می‌رود.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

اگرچه ریکتزیا با رنگ آمیزی گرم به طور ضعیفی رنگ می‌گیرد ولی می‌توان آن‌ها را با رنگ‌های گیمسا (Giemsa) یا گیمنز (Gimenez) رنگ‌آمیزی کرد. همچنین آنتی‌بادی‌های اختصاصی نشان دار شده با فلورسئین را می‌توان برای رنگ آمیزی باکتری‌های درون سلولی در نمونه‌های بیوپسی بافت به کار برد. این شناسایی مستقیم آنتی‌ژن‌های *ریکتزیایی* یک روش اختصاصی و سریع برای تایید تشخیص بالینی تب لکه‌ای کوه‌های راکی می‌باشد، اما عمدتاً فقط در آزمایشگاه‌های مرجع در دسترس می‌باشد.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

تست‌های اختصاصی تکثیر اسید نوکلئیک در آزمایشگاه‌های مرجع برای تشخیص بیماری‌های ریکتزیایی به کار می‌روند. متأسفانه، این روش‌های واکنش زنجیره پلی‌مراز هنگامی که نمونه‌های خون استفاده می‌شوند، نسبتا غیر حساس می‌باشند.

کشت

اگر چه جداسازی ریکتزیا در سیستم‌های کشت بافت یا تخم مرغ‌های جنین دار ساده می‌باشد، اما فقط آزمایشگاه‌های مرجع با تجربه بالای کار با ریکتزیا به‌طور روتین این کشت‌ها را انجام می‌دهند. اگر هدف،

کشت می‌باشد باید بافی کوت (Buffy coat) تهیه شده از خون یا نمونه‌های بیوپسی پوست، مورد استفاده قرار گردد.

شناسایی آنتی‌بادی

اگرچه تست ویل فلیکس (Weil-Felix Test) (که آگلوتیناسیون افتراقی آنتی‌ژن‌های واکنش متقاطع دهنده پروتئوس (*Proteus*) می‌باشد) از نظر تاریخی برای تشخیص عفونت‌های ریکتزیایی استفاده شده است اما دیگر توصیه نمی‌شود، زیرا غیر حساس و غیر اختصاصی است. متاسفانه این تست در آزمایشگاه‌هایی که دارای منابع محدود هستند، هنوز استفاده می‌شود. تست سرولوژی که به عنوان روش مرجع (Reference Method) مطرح می‌باشد، تست میکروایمونوفلوروسنس (Microimmunofluorescence (MIF) Test) است. این تست، آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه پروتئین‌های غشاء خارجی (اختصاصی گونه (Species–specific)) و آنتی‌ژن LPS را شناسایی می‌کند. از آنجایی که آنتی‌ژن LPS بین گونه‌های ریکتزیایی مشترک است، برای تایید گونه‌ای خاص باید ایمونواسی وسترن بلات (Western Blot Immunoassay) انجام شود. اختصاصیت و حساسیت MIF بالا می‌باشد و سطوح قابل تشخیص آنتی‌بادی‌ها معمولا در هفته دوم بیماری شناسایی می‌شوند. ایمونواسی‌های آنزیمی به صورت تجاری در دسترس می‌باشند، اما معمولا در مقایسه با MIF از حساسیت و اختصاصیت کمتری برخوردار می‌باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

داروی انتخابی (Choice) برای درمان تمام عفونت‌های ریکتزیایی داکسی سایکلین (Doxycycline) می‌باشد. اگرچه، تتراسایکلین‌ها برای خانم‌های باردار و کودکان تجویز نمی‌شوند، این آنتی بیوتیک برای همه بیمارانی که مشکوک به بیماری ریکتزیایی می‌باشند به دلیل اینکه موثرترین آنتی بیوتیک (Most Effective Antibiotic) می‌باشد و درمان نامناسب بیماری با مرگ و میر بالایی همراه می‌باشد، تجویز می‌شود. فلوروکینولون‌ها (نظیر سیپروفلوکساسین) در آزمایشگاه دارای فعالیت خوبی می‌باشند، اما تجربه بالینی جهت توصیه برای درمان اصلی کافی نمی‌باشد. کلرامفنیکل در شرایط آزمایشگاهی بر علیه ریکتزیاها فعال می‌باشد، اما استفاده آن برای درمان عفونت‌ها، با افزایش میزان عود (Relapse) همراه است. تشخیص فوری و ارائه درمان مناسب معمولا منجر به یک پیش آگهی رضایت بخش می‌گردد، متاسفانه، اگر علائم بالینی کلیدی (از قبیل راش) دیر ایجاد شده یا اصلا ظاهر نشوند، این وضعیت ممکن است اتفاق نیافتد. بعلاوه، یافته‌های سرولوژیک اغلب تا ۲ هفته یا بیشتر پس از آغاز بیماری در دسترس نیستند، که این سبب تاخیر در شروع درمان می‌گردد. به همین دلیل توصیه می‌شود که به محض تشخیص، درمان تجربی با داکسی سایکلین شروع شود.

واکسن‌ها برای بیماری ریکتزیایی به جز برای تیفوس منتقل شونده از طریق شپش در دسترس نیستند. جلوگیری از بیماری شامل اجتناب از رفتن به مناطق آلوده به کنه، استفاده از لباس‌های محافظتی و دور کننده‌های حشرات و دور کردن و حذف فوری کنه‌های متصل شده به بدن، می‌باشند. کنترل جونده در جایی که آنها به عنوان مخزن مهم وجود دارند برای بیماری‌ها مهم است. روش‌های مؤثر کنترل شپش برای اداره تیفوس اپیدمیک استفاده می‌شوند.

آناپلاسماتاسیه (Anaplasmataceae)

جنس *ارلیشیا* و *آناپلاسما* از باکتری‌های درون سلولی تشکیل شده‌اند که انگل‌های گرانولوسیت‌ها، منوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها و پلاکت‌ها می‌باشند. سه گونه در این جنس پاتوژن‌های انسانی مهم هستند: *ارلیشیا چافنسیس* (مسئول ارلیشیوز منوسیتی انسان)، ارلیشیا اوینگی (عامل اتیولوژیک ارلیشیوز گرانولیستی انسان) و *آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم* (عامل آناپلاسموز گرانولوسیتی انسان).

فیزیولوژی و ساختار

برخلاف *ریکتزیا* و *اورینتیا*، *ارلیشیا* و *آناپلاسما* بعد از ورود به سلول میزبان در درون واکوئل‌های فاگوسیتیک (Phagocytic Vacuole) باقی می‌مانند. این ارگانیسم‌ها از طریق ایجاد اختلال در بیان گیرنده‌های مناسب (Appropriate Receptors) در سطح واکوئل فاگوسیتیک از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم جلوگیری می‌کنند. بنابراین باکتری‌ها می‌توانند

درون فاگوزوم بدون تماس با آنزیم‌های هیدرولیتیک لیزوزوم از طریق تقسیم دوتایی (Binary Fission) تکثیر یابند. دو فرم مورفولوژیک از این باکتری‌ها وجود دارد: اجسام ابتدایی (Elementary Bodies) کوچک (۰/۲ تا ۰/۴ میکرومتر) و اجسام مشبک (Reticulate Bodies) بزرگتر (۰/۸ تا ۱/۵ میکرومتر). چند روز پس از اینکه سلول عفونی گردید، اجسام اولیه در حال تکثیر درون توده‌ای پوشیده با غشاء به نام مورولا (Morulae) تجمع می‌یابند (شکل ۲-۳۱). پیشرفت عفونت منجر به پاره شدن سلول عفونی، آزاد شدن باکتری‌ها و در نتیجه عفونت سلول‌های جدید می‌شود. شناسایی مورولا زمانی که سلول‌ها با رنگ‌های گیمسا (Giemsa) یا رایت (Wright) رنگ آمیزی می‌شوند، یک تست تشخیصی اختصاصی و سریع می‌باشد. هر چند، تعداد نسبتا اندکی از سلول‌های آلوده ممکن است مشاهده شوند، بنابراین یک تست منفی کمک کننده نمی‌باشد.

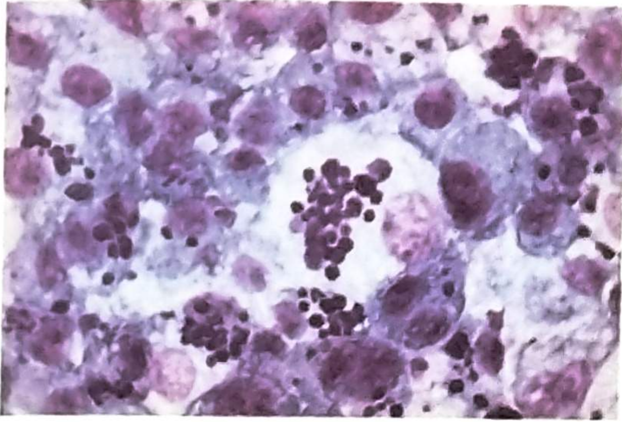
ساختار دیواره سلولی ارلیشیا و آناپلاسما شبیه به باکتری‌های گرم منفی است، با این وجود، این باکتری‌ها فاقد ژن‌های مورد نیاز جهت سنتز پپتیدوگلیکان و لیپوپلی‌ساکارید (LPS) می‌باشند. علاوه بر این، بسیاری از ژن‌های مسیر گلیکولیز (Glycolytic Pathway) نیز وجود ندارند. تعدادی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی میان گونه‌های این جنس‌ها و نیز گونه‌های سایر جنس‌ها مشترک می‌باشند. به همین دلیل، آنتی‌بادی‌هایی با واکنش متقاطع معمولا در تست‌های سرولوژیک یافت می‌شوند.

بیماریزایی و ایمنی

موقعیت درون سلولی این ارگانیسم‌ها، آن‌ها را در برابر پاسخ آنتی‌بادی میزبان محافظت می‌کند. با این حال، تولید سایتوکین پیش التهابی متعاقب تحریک باکتریایی، نقش مهمی در فعال‌سازی ماکروفاژها دارد به طوریکه یا مستقیماً روی سلول‌های آلوده اثر می‌کند و یا در هنگام مرحله خارج سلولی روی باکتری‌هایی که توسط آنتی‌بادی اپسونیزه شده اند، تاثیر می‌گذارد.

اپیدمیولوژی

اولین عفونت انسانی ناشی از این ارگانیسم‌ها در ایالات متحده آمریکا در سال ۱۹۸۶ گزارش شد. در



شکل ۲-۳۱. مورولا چندتایی از *ارلیشیا* در سلول‌های کشت بافت DH82.

سال ۲۰۱۷ تقریباً ۸۰۰۰ مورد ارلیشیوز و آناپلاسموز در ایالات متحده گزارش شدند. شیوع این بیماری کمتر از میزان تخمین زده شده می‌باشد، زیرا مطالعات سرولوژیک نشان داده‌اند که آنتی‌بادی‌ها علیه *ارلیشیا چافنسیس* حداقل به اندازه آنتی‌بادی‌های *ریکتزیا ریکتزی* که توزیع جغرافیایی مشابهی دارند، شایع هستند. بیماری *ارلیشیا چافنسیس* در ایالات متحده عمدتا در ایالت‌های آتلانتیک ساحلی (ماریلند، ویرجینیا، نیوجرسی، نیویورک) و میانه غربی (مانند آرکانزاس، میسوری، اوکلاهوما) یافت می‌شود. این مناطق با توزیع جغرافیایی *آمبلیوما آمریکانوم* (کنه لون استار) به عنوان ناقل اصلی مسئول انتقال ارگانیسم، و گوزن دم سفید به عنوان مخزن مهم برای *ارلیشیا چافنسیس*، مطابقت می‌نمایند. دیگر حیواناتی که می‌توانند به عنوان میزبان محسوب شوند شامل، سگ‌های خانگی، روباه‌ها، کایوت‌ها و گرگ‌ها می‌باشند. *ارلیشیا اوینگی* (*E.ewingii*) نسبتاً غیرشایع است و اغلب در میسوری گزارش شده است (جدول ۲-۳۴ را ببینید).

بیماریهای ناشی از *آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم* عمدتاً در ایالت‌های بالای نیمه غربی (مینسوتا، ویسکونسین) و ایالت‌های آتلانتیک شمال شرقی (ماساچوست، کانکتیکوت، نیویورک، نیوجرسی) یافت می‌شوند. مخازن، پستانداران کوچک (مانند موش‌های پا سفید، سمورچه‌ها، موش‌های صحرایی)، و ناقلین آنها، کنه‌های ایکسودس می‌باشند. بیش از ۹۰ درصد تمام بیماری‌های ناشی از ارلیشیا و آناپلاسما در ایالات متحده آمریکا بین اوایل تا اواسط آوریل و اواخر اکتبر رخ می‌دهند.

انتقال تخمدانی (Transovarian Transmission) *ارلیشیا* و *آناپلاسما* در کنه‌ها رخ نمی‌دهد (برخلاف ریکتزیا و اورینتیا)، بنابراین این باکتری‌ها باید در میزبان‌های مهره‌دار مخزن حفظ شوند. کنه‌ها زمانی که به مرحله نارس (به طور مثال، لارو و شفیره) می‌رسند، با مکیدن خون میزبان آلوده می‌شوند و بعد باکتری را به میزبان پستاندار دیگر (مثلا انسان) در طول وعده خونخواری جدید انتقال می‌دهند. انسان‌ها میزبان تصادفی بوده و بنابراین انتقال در این مرحله به پایان می‌رسد.

بیماری‌های بالینی

ارلیشیوز مونوسیتی انسان

ارلیشیوز مونوسیتی انسان (Human Monocytic Ehrlichiosis) توسط *ارلیشیا چافنسیس* (*E. chaffeensis*) به دنبال عفونی شدن مونوسیت‌های خونی و فاگوسیت‌های تک هسته‌ای در بافت‌ها و اندام‌ها ایجاد می‌شود. تقریبا ۱ تا ۲ هفته بعد از گزش کنه، در بیماران وضعیتی شبیه به آنفولانزا همراه با تب بالا، سردرد، بی قراری و میالژی ایجاد می‌شود. راش دیررس (Late- onest Rash) در ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران (در کودکان نسبت به بالغین شایع‌تر است) ظاهر می‌شود. لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی و افزایش ترانس آمینازهای سرم در اکثر بیماران ایجاد می‌شود که از حالت خفیف تا شدید متغییر است. هر چند میزان مرگ و میر پایین می‌باشد (۲ تا ۳ درصد)، اما بیش از نیمی از افراد آلوده نیاز به بستری شدن و مراقبت‌های طولانی مدت دارند. یک سندروم سپتیک برق‌آسا (Fulminant Septic Syndrome) (به ویژه در افراد دچار ضعف سیستم ایمنی) ایجاد می‌شود. پاتولوژی این عفونت نامتناسب با تعداد سلول‌های آلوده یا حجم میکروبی موجود در بافت می‌باشد. اعتقاد بر این است که ارلیشیا چافنسیس باعث اختلال در عملکرد فاگوسیت‌های تک هسته‌ای و تنظیم پاسخ التهابی می‌شود. بنابراین پاسخ ایمنی علاوه بر از بین بردن پاتوژن، آسیب بافتی زیادی ایجاد می‌کند.

ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان (سگ)

(Human (Canine) Granulocytic Ehrlichiosis)

ارلیشیا اوینگی (*E. ewingii*) عمدتا سبب بیماری در سگ‌سانان می‌شود، و انسان‌ها به عنوان میزبان‌های تصادفی می‌باشند. از آنجایی که واکنش‌های متقاطع سرولوژی (Serologic Cross-reactivity) بین *ارلیشیا اوینگی* و *ارلیشیا چافنسیس* وجود دارد، تخمین شیوع عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم میزان واقعی آن نمی‌باشد. علامت بالینی شبیه به *ارلیشیا چافنسیس* همراه با تب، سردرد و درد عضلانی است. لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی و افزایش سطح ترانس آمینازهای سرم نیز دیده می‌شود.

آناپلاسموز انسانی

آناپلاسموز انسانی (Human Anaplasmosis) که قبلاً ارلیشیوز گرانولوسیتی انسان (Human Granulocytic Ehrlichiosis) نامیده می‌شد، در اثر *آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم* (*A. phagocytophilum*) به وجود می‌آید (مورد بالینی ۳-۳۴). عمدتا گرانولوسیت‌ها (یعنی نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها) آلوده می‌شوند. این بیماری ۵ تا ۱۰ روز پس از تماس همانند یک بیماری شبه آنفولانزایی با تب بالا، سردرد، بی قراری و میالژی به وجود می‌آید و راش پوستی هم در کمتر از ۱۰ درصد بیماران یافت می‌شود. همانند ارلیشیوز مونوسیتی انسان، لکوپنی، ترمبوسیتوپنی و افزایش سطح ترانس آمینازهای سرمی در اکثر بیماران مشاهده می‌شود. بیش از نیمی از بیماران نیاز به بستری شدن دارند و عوارض وخیمی خصوصاً نوروپاتی محیطی (مانند، پلی‌نوروپاتی دمیلینه کننده (Demyelinating polyneuropatty) فلج صورت) شایع است. علی رغم شدت بالقوه این بیماری، مرگ و میر در بیماران کمتر از ۱ درصد می‌باشد. همانند عفونت‌های ارلیشیا چافنسیس، پاتولوژی این بیماری به فعال شدن ماکروفاژها وابسته است.

تشخیص آزمایشگاهی

تظاهر بالینی عفونت‌های *ارلیشیا* و *آناپلاسما* اختصاصی نیست و اگرچه توزیع جغرافیایی بیماری، همپوشانی محدودی دارد، اما تست‌های آزمایشگاهی جهت تشخیص نهایی ضروری هستند. آزمایش میکروسکوپی برای تشخیص عفونت‌ها دارای ارزش محدودی می‌باشد، زیرا باکتری‌ها با رنگ آمیزی گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند، و تشخیص انکلوزین‌های دورن سلولی (توده‌ها

مورد بالینی ۳-۳۱. آناپلاسموز بالینی انسان

Heller و همکارانش، مردی ۷۳ ساله که با علائمی همچون تب، ضعف و درد عضلانی پا، به بیمارستان مراجعه کرده بود را شرح می‌دهند. ۶ روز قبل از ورودش به بیمارستان او به جنوب کارولینا سفر کرده بود و ۳ روز بعد دچار پادرد شدید، تب بالا و ضعف عمومی شد. به محض ورودش تب، تاکی کاردی و فشار خون بالا در او ظاهر گشت. کبد و طحالش قابل لمس نبود و بثورات پوستی در او مشاهده نشد. کشت در جهت به دست آوردن باکتری، ویروس و قارچ منفی بود. اسمیر خون محیطی اینکلوزیون داخل سیتوپلاسمی در گرانولوسیت‌ها را نشان می‌داد که مطرح کننده مورولا بود. تحلیل و تجزیه واکنش زنجیره پلی‌مراز از نمونه‌های خون در دومین و سومین روز برای DNA *آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم* مثبت گزارش شد و تشخیص آناپلاسموزیس را تائید کرد. بیمار به طور موفقیت آمیز با ۱۴ روز درمان با داکسی سایکلین درمان شد، گرچه ضعف عضلانی و درد همچنان در او باقی ماند. سرمی که در دوره نقاهت او گرفته شده بود، آناپلاسما مثبت را نشان داد. نکته قابل توجه این است که بیمار هیچ گزشی در طول سفرش به یاد نداشت، همچنین طبق مشاهدات مشخص شد که مراحل اولیه کنه شامل لارو و شفیره به طور شایع مرتبط با بیماری انسان هستند.

یا ارگانیسم‌ها، مورولا) در رنگ‌آمیزی گیمسا تهیه شده از خون محیطی تنها در هفته اول بیماری مفید است. مورولا در کمتر از ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به ارلیشیوز مونوسیتی انسان و در ۲۵ تا ۷۵ درصد از بیماران مبتلا به آناپلاسموز گرانولوسیتی انسان تشخیص داده می‌شود. همینطور، اگرچه *ارلیشیا* در آزمایشگاه در رده‌های سلولی مشخص قابل تکثیر می‌باشند، اما این روش بسیار مشکل بوده و در اکثر آزمایشگاه‌های بالینی انجام نمی‌شود. متداول‌ترین روش‌ها برای تایید تشخیص بالینی ارلیشیوز، تست‌های تکثیر داکسی ریبونوکلئیک اسید (NAA) و سرولوژی می‌باشند. تست‌های تکثیری DNA اختصاصی‌گونه در برخی از آزمایشگاه‌های مرجع وجود داشته و به عنوان تست‌های تشخیصی حساس و اختصاصی برای فرم حاد بیماری، در نظر گرفته می‌شوند. یک افزایش تیتر آنتی‌بادی معمولا ۳ تا ۶ هفته بعد از ظهور علائم دیده می‌شود، بنابراین این تست‌های سرولوژی عمدتاً تأییدی هستند. حساسیت تست‌های NAA و سرولوژی در بیماران دریافت کننده درمان مؤثر، پایین است. *ارلیشیا چافنسیس* و *ارلیشیا اوینگی* ارتباط بسیار نزدیکی با هم داشته و از لحاظ سرولوژیک از هم قابل تمایز نمی‌باشند. اختصاصیت این تست‌های سرولوژی به وسیله واکنش‌های متقاطع با میکروارگانیسم‌های عامل تب لکه‌ای کوه‌های راکی، تب کیو، بیماری لایم، بروسلوز و عفونت‌های ویروس اپشتین بار به خطر افتاده است.

درمان، پیشگیری و کنترل

بیماران مشکوک به ارلیشیوز باید با داکسی سایکلین (Doxycycline) درمان شوند. درمان نباید تا رسیدن جواب قطعی آزمایشگاه به تعویق بیافتد. ریفامپین (Rifampin) برای افرادی که حساس به داکسی سایکلین هستند، تجویز می‌شود. فلوروکینولون‌ها، پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، کلرامفنیکل، آمینوگلیکوزیدها و ماکرولیدها موثر نمی‌باشند. عفونت از طریق اجتناب از رفتن به مناطق آلوده به کنه، پوشیدن لباس محافظتی و استفاده از دور کننده‌های حشرات قابل پیشگیری است. کنه‌های چسبیده به بدن را باید فورا از بدن جدا کرد. واکسن‌ها در دسترس نیستند.

کوکسیلاسیه (Coxiellaceae)

کوکسیلا بورنتی

کوکسیلا بورنتی (*C. burnetii*) باکتری‌های گرم منفی هستند که با رنگ‌آمیزی گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند، به صورت داخل سلولی در سلول‌های یوکاریوتی رشد می‌کنند و با بندپایان (مثلا کنه‌ها) در ارتباط می‌باشند. بیماری ایجاد شونده توسط کوکسیلا بورنتی، تب کیو (Q (query) Fever) می‌باشد. این نامگذاری به دلیل آنکه تحقیق اولیه روی شیوع بیماری در کارگران کشتارگاهی در استرالیا، نتوانست ارگانیسم ایجادکننده بیماری را شناسایی نماید، انجام شد.

فیزیولوژی و ساختار

دو شکل ساختاری *کوکسیلا بورنتی* شناسایی شده است: واریانت‌های سلول کوچک (Small Cell Variants) که نسبت به استرس محیطی (مثلا گرما، خشکی و عوامل شیمیایی مقاوم می‌باشند)، واریانت‌های سلول بزرگ

(Large Cell Variants) که از نظر متابولیکی فرم فعال هستند. علاوه براین، *کوکسیلا بورنتی* شبیه آنچه در برخی باکتریهای گرم منفی دیگر مشاهده می‌شود متحمل تغییر فاز می‌شود. در فاز مشاهده شده در طبیعت (فاز I)، *کوکسیلا بورنتی* یک LPS سالم دارد، با این حال، موتاسیون‌هایی می‌توانند در ژن‌های LPS رخ دهند و منجر به ایجاد مولکولی با لیپید A و قندهای مرکزی اما فاقد خارجی‌ترین قندهای آنتی‌ژن O می‌شود (فاز II). این تغییر فاز جهت درک پیشرفت بیماری و اهداف تشخیصی با اهمیت می‌باشد.

واریانت‌های کوچک سلول به ماکروفاژها و مونوسیت‌ها متصل شده و وارد واکوئل فاگوسیتی می‌شوند. پیشرفت نرمال بعد از فاگوسیتوز بیشتر ارگانیسم‌ها، شامل ادغام فاگوزوم با یک سری از اندوزوم‌ها (وزیکولهای داخل سلولی) است که منجر به کاهش pH داخل سلولی و متعاقب آن ادغام با لیزوزوم‌های حاوی آنزیم های لیتیک می‌شود و در نتیجه سبب مرگ باکتری می‌گردد. این حالت در صورت بلعیدن ارگانیسم‌های فاز II *کوکسیلا بورنتی* رخ می‌دهد، با این حال، *کوکسیلا* فاز I قادر به توقف این فرایند قبل از ادغام لیزوزومی می‌باشد. علاوه براین، ارگانیسم‌ها نیازمند pH اسیدی جهت فعالیت‌های متابولیکی‌شان می‌باشند، که به نوبه خود آنها را از فعالیت‌های کشنده اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها محافظت می‌کند.

بیماریزایی و ایمنی

پاتوژن‌های درون سلولی دارای رشد آهسته باید از مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) که یک جزء با اهمیت ایمنی ذاتی است، جلوگیری کنند. *کوکسیلا* قادر است مسیرهای سیگنالینگ سلولی را در جایگاه فاگوستیک خود تنظیم کند، بنابراین مرگ سلولی به تاخیر می‌افتد. توانایی *کوکسیلا بورنتی* در ایجاد بیماری حاد یا مزمن تا حدودی از طریق توانایی ارگانیسم در بقای داخل سلولی مشخص می‌شود. در حضور اینترفرون‌گاما، ادغام فاگوزوم- لیزوزوم اتفاق می‌افتد و منجر به مرگ باکتری می‌شود، با این حال، در عفونت‌های مزمن اینترلوکین ۱۰ توسط سلول میزبان بیش از اندازه تولید می‌شود که در ادغام اختلال ایجاد می‌کند و باعث بقاء داخل سلولی *کوکسیلا بورنتی* می‌شود.

اپیدمیولوژی

کوکسیلا بورنتی در شرایط محیطی سخت، فوق العاده پایدار بوده و می‌تواند برای ماه‌ها تا سال‌ها در خاک و شیر زنده بماند (جدول ۲-۳۴ را ببینید). طیف میزبان‌های *کوکسیلا بورنتی* وسیع بوده و عفونت‌ها در پستانداران، پرندگان، و گونه‌های متعددی از کنه‌ها یافت می‌شوند. حیوانات مزرعه از قبیل گوسفندان، گاوها، بزها و گربه‌ها، سگ‌ها و خرگوش‌های تازه عفونی شده، مخازن اصلی بیماری انسان را تشکیل می‌دهند. باکتری‌ها می‌توانند در جفت دام‌های اهلی آلوده به غلظت‌های بالا برسند. جفت‌های خشک شده و افتاده در روی زمین پس از زایمان و همچنین مدفوع، ادرار و مدفوع کنه می‌تواند خاک را آلوده کرده به نوبه خود اگر این باکتری‌ها در هوا معلق شده و استنشاق گردند، می‌توانند به عنوان یک کانون عفونت به حساب آیند. عفونت‌های انسانی پس از تنفس (Inhalation) ذرات معلق در هوا از یک منبع محیطی آلوده یا، به میزان کمتر شایع، به دنبال مصرف شیر پاستوریزه نشده (Unpasteurized Milk) و یا دیگر فرآورده‌های شیری آلوده، رخ می‌دهد. کنه‌ها نمی‌توانند بیماری را به انسان‌ها منتقل کنند.

تب کیو انتشار جهانی دارد. اگرچه در ایالات متحده آمریکا سالانه کمتر از ۲۰۰ مورد عفونت گزارش می‌شود، اما قطعا این تعداد برآورد ناچیزی از شیوع واقعی این بیماری است. در ایالات متحده عفونت در بین دام‌ها شایع است، اما با این وجود، بیماری علامت‌دار در دام‌ها نادر است. تماس انسان با بیماری به خصوص در مورد گاو چران‌ها، دامپزشکان، و افراد دست اندرکار پروسه‌های مواد غذایی زیاد است و مطالعات تجربی نشان داده‌اند که دوز عفونی *کوکسیلا بورنتی* پایین (۱۰ باکتری یا کمتر) است. از اینرو اکثر عفونت‌های انسانی خفیف یا بدون علامت هستند. این یافته‌ها به وسیله مطالعات سرولوژیک تایید می‌شود، به طوری که نشان داده‌اند اغلب افراد دارای آنتی‌بادی‌های قابل تشخیص، هیچ سابقه‌ای از بیماری ندارند. عفونت‌ها همچنین به علت اینکه تست‌های تشخیصی برای *کوکسیلا بورنتی* مطرح نشده است، اغلب تشخیص داده نمی‌شوند.

بیماری‌های بالینی

اغلب افرادی که با *کوکسیلا بورنتی* برخورد دارند دارای یک عفونت بدون علامت هستند و بیشتر عفونت‌های علامت دار خفیف‌اند و با علائم غیر اختصاصی شبه آنفولانزا با یک تهاجم ناگهانی، تب بالا، خستگی، سردرد و درد عضلانی همراه هستند. کمتر از ۵ درصد افراد آلوده دارای علائم شدید کافی برای نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارند. پنومونی، هپاتیت و یا تب‌های مجزا شایع‌ترین علامت‌ها می‌باشند. هپاتیت معمولاً بدون علامت بوده یا فرد دارای تب و افزایش ترانس آمینازهای سرمی می‌باشد. اغلب موارد پنومونی، خفیف بوده و با سرفه خشک، تب، و یافته‌های غیراختصاصی در رادیوگرافی سینه همراه هستند. از لحاظ هیستولوژی، در اکثر بیماران مبتلا به تب کیو حاد، به طور تیپیک، گرانولوم‌های منتشره (Diffuse Granulomas) در ارگان‌های درگیر یافت می‌شوند. تب کیو مزمن (Chronic Q Fever) (علایم بیش از ۶ ماه باقی می‌مانند) ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها پس از تماس اولیه اتفاق بیافتد و تقریبا منحصرا در بیماران دارای شرایط زمینه‌ای از قبیل بیماری دریچه قلبی زمینه‌ای یا سیستم ایمنی سرکوب شده، رخ می‌دهد. شایع‌ترین تظاهر بیماری، اندوکاردیت تحت حاد (Subacute Endocarditis) است و به دلیل فقدان علائم و نشانه‌های اختصاصی می‌تواند از نظر تشخیصی مشکل باشد (مورد بالینی ۴-۳۱). به هرحال، تب کیو مزمن یک بیماری خطرناک با میزان مرگ و میر و عوارض قابل توجه حتی در بیمارانی که تشخیص سریع و درمان مناسب صورت گرفته است، می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

تب کیو به وسیله کشت (به طور متداول انجام نمی‌شود)، سرولوژی یا واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR) تشخیص داده می‌شود. کشت می‌تواند در سلول‌های کشت بافت و اخیراً در یک محیط فاقد سلول (Cell-free culture) انجام شود. با این حال، کشت به استثناء آزمایشگاه‌های تحقیقاتی که مجوز کار با این ارگانیسم‌های بسیار مسری را دارند، به ندرت انجام می‌شود. سرولوژی (Serology) متداول‌ترین تست تشخیصی مورد استفاده است. همان

مورد بالینی ۴-۳۱. اندوکاردیت ناشی از کوکسیلا بورنتی

Karakousis و همکاران، شرح می‌دهد که مردی ۳۱ ساله از غرب ویرجینیا توسط کوکسیلا بورنتی دچار اندوکاردیت مزمن شده بود. در آن زمان بیمار را به بیمارستان منتقل کردند، آن مرد تاریخچه بیماریش را این طور شرح می‌دهد: تب در حدود ۱۱ماه، عرق شبانه، سرفه‌های پاروکسیمال، خستگی و کاهش وزن. او آنتی بیوتیک‌های مختلفی را برای درمان برونشیت دریافت کرده بود، اما درمان نشده بود. تاریخچه پزشکی او از لحاظ بیماری قلبی ارثی، دارای اهمیت بود. او در یک مزرعه زندگی می‌کرد و در به دنیا آوردن گوساله‌ها شرکت داشت. آزمایش قلبی او نشان دهنده علامتی مانند مورمور کردن بود، هپاتواسپلنومگالی در او دیده نشد و آنزیم‌های کبدی او بالا رفته بود. همه کشت‌ها از لحاظ باکتری و قارچ منفی بودند. به هر حال تست سرولوژی برای آنتی‌بادی‌های فاز I و II او افزایش آنتی‌بادی‌ها را نشان داد. درمان با داکسی سایکلین و ریفامپین شروع شد و بیمار به سرعت در دوره‌ای از افزایش تب قرار گرفت. گرچه دوره درمان طولانی توصیه شد، اما بیمار دوره درمان را کامل نکرد و به سرعت وارد مرحله علامت دار شد. او همچنین استفاده کردن از دارو هیدروکسی کلروکین را به علت عوارض سمیت کلیوی دارو، رد کرده بود. این بیمار، نماد خطر برای بیمارانی که بیماری قلبی دارند و مشکل در درمان این عفونت‌ها دارند می‌باشد.

طور که قبلا ذکر شد *کوکسیلا بورنتی* دستخوش تغییر فاز می‌شود و این تغییر به وسیله ظهور آنتی‌ژن‌های فاز I و II مشخص می‌شود. آنتی‌ژن‌های فاز I دارای خواص آنتی‌ژنی ضعیفی می‌باشند. روش‌های گوناگونی نظیر تست‌های میکروآگلوتینیشن (Microagglutination)، آنتی‌بادی ایمنوفلورسنت غیر مستقیم (IFA) و الایزا (ELISA) جهت اندازه‌گیری تولید آنتی‌بادی استفاده می‌شوند. IFA یک تست انتخابی برای تب کیو می‌باشد، اگرچه ELISA در بسیاری از آزمایشگاه‌ها استفاده می‌شود و به نظر می‌رسد به همان اندازه هم دارای حساسیت می‌باشد. واکنش‌های متقاطع (Cross-reactions) با بارتونلا که می‌تواند عامل یک بیماری مشابه باشد رخ می‌دهد، بنابراین همه تست‌های سرولوژیک باید شامل آزمایش برای هر دو ارگانیسم باشند. در تب کیو حاد، آنتی‌بادی‌های ایمونوگلوبولین M (IgM) و IgG اساسا بر علیه آنتی‌ژن‌های فاز II تولید می‌شوند.

تشخیص تب کیو مزمن، توسط اندازه گیری آنتی‌بادی‌های حاصله علیه هر دو آنتی‌ژن فاز I و II تایید می‌شود و در این بین تیترهای مربوطه به آنتی‌ژن فاز I به طور تیپیک بالاتر می‌باشند. تکنیک‌های NAA از قبیل PCR در آزمایشگاه‌های مرجـع به کار می‌روند و معمولا برای تشـخیص روتین در دسترس نمی‌باشند. علاوه بر این، اگرچه این تست‌ها وقتی نمونه‌های بافتی مورد آزمایش قرار می‌گیرند حساس هستند اما با نمونه‌های سـرم حساسـیت کم است. تست‌های که بر پایه PCR برای تشـخیص عفونت‌های مزمن کوکسیلا بورنتی نیاز نیستند، زیرا این بیماران به طور مشخص دارای سطوح بالایی از آنتی‌بادی‌های موجود می‌باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان عفونت‌های حاد و مزمن *کوکسـیلا بورنتی*، از طریق تجربه بالینی صورت می‌گیرد، و بر اساس تست‌های تعیین حساسـیت در شرایط آزمایشـگاهی نمی‌باشد. فعلا توصیه می‌شـود کـه عفونت‌های حاد به مـدت ۱۴ روز با داکسی‌سایکلین (Doxycycline) درمان شوند. بیماری مزمن باید برای یک دوره طولانی با یک ترکیب باکتریسـیدال از داروهایی همچون، داکسی سـایکلین و عامل قلیایی کننده هیدروکسـی کلروکیـن (Hydroxychloroquine) درمان شـود. فلوروکینولون‌ها (مانند، اوفلوکساسین (ofloxacin) و پفلوکساسـین (pefloxacin)) بعنـوان جایگزیـن داکسی‌سایکلین استفاده می‌شوند، ولی نباید برای کودکان و زنان حامله بکار روند.

واکسن‌های سلول کامل غیر فعال شده (Inactivated Whole-cell Vaccines) و واکسـن‌های آنتی‌ژن نسـبتا خالـص شـده (Partially Purified Antigen Vaccines) برای تب کیو توسـعه یافته‌اند، و نشان داده شده است که واکسن‌های به دسـت آمده از ارگانیسم‌های فاز I بهترین محافظـت را فراهم می‌آورنـد. واکسیناسـیون گله‌های حیوانات مفید به نظـر می‌آید مگر این که حیوانات قبلا به طور طبیعی آلوده شده باشـند. واکسیناسیون، کوکسیلا را در حیوانات عفونی ریشـه‌کن نکـرده یا دفع بدون علامت را کاهش نمی‌دهد. همینطور، واکسیناسـیون انسـان‌ها با واکسـن‌های فاز I در صورتی که افراد واکسینه شده آلوده نباشند، محافظت کننده است. واکسیناسیون افراد قبلا آلوده شـده جایز نیست، زیرا که تحریک ایمنی می‌تواند منجر به افزایـش واکنش‌های زیان آور شـود. به همین دلیل، یک واکسـن تک دوز (Single-dose Vaccine) بدون تجویز ایمونیزاسیون یاد آور (Booster) توصیه می‌شود.

مطالعه موردی و سوال‌ها

مردی ۴۶ ساله با تاریخچه کاهش وزن (15Ib)، عرق شبانه و تب با درجه پایین در طی ۲ ماه گذشته به پزشک مراجعه کرد. بعد از معاینه قفسه سینه، سوفل قلبی دیده شد. پزشک به اندوکاردیت تحت حاد مشکوک شد و سه نوبت کشت خون درخواست شد. بعد از یک هفته انکوباسیون، کشت‌ها منفی بودند.

۱. کدام تست یا تست‌های تشخیصی باید استفاده گردد که اندوکاردیت ناشی از کوکسیلا بورنتی تشخیص داده شود؟

۲. اگر تست‌ها بیماری را تایید کنند، چگونه بیمار این عفونت را کسب کرده است؟

۳. این بیماری چگونه درمان می‌شود؟

پاسخ‌ها

۱. تشخیص عفونت ناشی از *کوکسیلا بورنتی* بوسیله کشت، NAA مبتنی بر PCR یا سرولوژی صورت می‌گیرد. *کوکسیلا* بطور ضعیفی با رنگ گرم، رنگ‌آمیزی می‌شود و ارگانیسم‌های نسبتاً اندکی در خون یافت می‌شوند، از اینرو این تست هیچ ارزشی در تشخیص ندارد. *کوکسیلا* یک پاتوژن درون سلولی است، از اینرو کشت نیازمند به استفاده از سلولهای کشت بافت می‌باشد. این روش برای پرسنل آزمایشگاهی اندکی خطرناک است، به همین علت آزمایشگاههای نسبتاً اندکی کشت‌ها را انجام می‌دهند. تست‌های PCR برای عفونت‌های حاد حساس و اختصاصی هستند و تست تشخیصی انتخابی در مناطقی که این عفونت‌ها اندمیک هستند، می‌باشد. هرچند، از آنجایی که ارگانیسم‌های نسبتاً اندکی در خون بیماران مبتلا به اندوکاردیت وجود دارد، حساسیت این تست برای این عفونت ضعیف است. بنابراین سرولوژی، تست انتخابی برای بیماران مبتلا به اندوکاردیت می‌باشد. از آنجایی که این عفونت، یک عفونت مزمن است، تیترهای بالای آنتی‌بادی در زمانی که مظنون به تشخیص هستیم، وجود دارد. *کوکسیلا* در طی تکثیر دچار تغییرات فازی می‌شود، بنابراین آنتی‌بادی‌ها بر علیه آنتی‌ژن‌های هر دو فاز، تحریک خواهند شد. در مبتلایان به اندوکاردیت، تیترهای بالای آنتی‌بادی برعلیه آنتی‌ژنهای فاز I شناسایی می‌شوند. واکنش متقاطع می‌تواند در بیماران مبتلا به عفونت‌های *بارتونلا* ایجاد شود، بنابراین تست‌های سرولوژی خاص باید علیه این راگانیسم انجام گیرد تا این عفونت رد شود.

۲. *کوکسیلا* عفونت‌های زئونوز با حیوانات مزرعه، شامل گوسفند، گاو و بز (شایعترین منبع عفونت‌های انسانی)، ایجاد می‌نماید. حیوانات اهلی بعلاوه خرگوش‌ها همچنین می‌توانند با عفونت‌های انسانی مرتبط باشند. باکتریها در جفت حیوانات آلوده به بالاترین غلظت می‌رسند. جفت‌های خشک شده موجود در زمین بعد از زایمان بعلاوه مدفوع و ادرار می‌توانند خاک را آلوده کنند. باکتریها تقریباً پایدارند و می‌توانند برای مدت طولانی زنده بمانند. انسانها از طریق استنشاق آئروسل‌ها، عفونت‌ها را کسب می‌کنند. کنه‌ها یک منبع مهم برای عفونت‌های حیوانات می‌باشند، اما در عفونت‌های انسانی بی‌اهمیت هستند.

۳. داکسی‌سایکلین برای درمان عفونت‌های *کوکسیلا* مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای عفونت‌های مزمن (همانند این بیمار)، ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها باید استفاده شود، مانند ریفامپین با یا داکسی سایکلین یا تری‌متوپریم-سولفامتوکسازول. درمان موفقیت‌آمیز به درمان طولانی مدت نیاز دارد.

فصل ۳۲ کلامیدیا

یک دختر ۱۴ روزه با دیسترس تنفسی، کوتاه شدن تنفس، تب و سرفه منقطع خشک فاقد خلط به مرکز مراقبت ویژه کودکان مراجعه مجدد کرده بود. رادیوگرافی‌های قفسه سینه برونکوپنومونی را در سمت راست نشان داد. تشخیص اولیه پنومونی نوزادی کلامیدیایی بود و توسط تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک تأیید شد. اگرچه کلامیدیا تراکوماتیس شناخته‌شده‌ترین عضو در خانواده کلامیدیاسیه می‌باشد، اما کلامیدیا پسیتاسی و کلامیدیا پنومونی نیز ایجاد عفونت انسانی عمده‌ای می‌کنند.

۱. کدام یک از اعضاء خانواده کلامیدیاسیه موجب بیماری تنفسی، بیماری چشمی و بیماری تناسلی می‌شود؟
۲. عدم تحریک سیستم ایمنی توسط کلامیدیا تراکوماتیس سروتایپ A دارای چه جنبه مهمی می‌باشد؟
۳. کدام تست‌های آزمایشگاهی جهت تأیید تشخیص عفونت‌های کلامیدیا مفید هستند؟

پاسخ‌ها

۱. بیماری تنفسی به وسیله *کلامیدیا تراکوماتیس*، *کلامیدیا پسیتاسی* و *کلامیدیا پنومونیه* ایجاد می‌شود. بیماری‌های چشمی و تناسلی به وسیله کلامیدیا تراکوماتیس ایجاد می‌گردند.
۲. کلامیدیا تراکوماتیس سروتایپ A (همچنین سروتایپ‌های B، Ba، C) عامل تراخم می‌باشد. در این بیماری پاسخ التهابی قوی به عفونت‌های عودکننده، ایجاد می‌شود و سرانجام منجر به زخم قرینه و کوری می‌گردد.
۳. مطمئن‌ترین تست‌ها برای تشخیص عفونت‌های ناشی از *کلامیدیا*، تست‌های تکثیر اسیدنوکلئیک اختصاصی گونه می‌باشند.

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی

کلامیدیا تراکوماتیس

کلمات کلیدی

باکتری‌های درون سلولی، اجسام ابتدایی و مشبک، تراخم، پنومونی نوزادی، عفونت مجرای ادراری، لنفوگرانولوم ونروم (LGV)، شخص به شخص.

بیولوژی و بیماریزایی

- باسیل‌های گرم منفی کوچک هستند.
- انگل درون سلولی اجباری انسان‌ها می‌باشند.
- دو فرم مجزا: اجسام ابتدایی عفونی و اجسام مشبک غیرعفونی دارند.
- آنتی‌ژن لیپوپلی ساکاریدی مشترک گونه‌های کلامیدیا است.
- پروتئین‌های اصلی غشاء خارجی اختصاصی‌گونه هستند.
- دو بیوار مرتبط با بیماری انسان: تراخم و LGV می‌باشند.
- سلول‌های اپی‌تلیال فاقد مژه استوانه‌ای، مکعبی و ترانزیشنال را عفونی می‌کند.
- از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم‌های سلولی جلوگیری می‌کند.

اپیدمیولوژی

- شایع‌ترین باکتری‌های منتقل شونده از طریق جنسی در ایالات متحده آمریکا هستند.
- تراخم چشمی عمدتا در شمال و زیر صحرای آفریقا، مدیترانه، آسیای جنوبی، آمریکای جنوبی دیده می‌شود.
- شیوع بالای LGV در آفریقا، آسیا و آمریکای جنوبی است.

بیماری‌ها

- اثرات پاتولوژیک تراخم ایجاد شده به وسیله عفونت‌های تکرار شده است.
- بیماری‌ها - به کادر ۱-۳۵ مراجعه کنید.

تشخیص

- کشت بسیار اختصاصی اما نسبتا غیر حساس است.
- تست‌های آنتی‌ژن (آنتی‌بادی فلورسنت

خلاصه‌ها. ارگانیسم‌های مهم از نظر بالینی (ادامه)

مستقیم، آزمایش ایمونوسوربنت متصل شده به آنزیم) نسبتا غیرحساس هستند

- تست‌های تکثیر ملکولی حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست‌هایی هستند که هم‌اکنون در دسترس می‌باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

- درمان LGV با داکسی‌سایکلین یا اریترومایسین انجام می‌شود.
- درمان عفونت‌های چشمی و تناسلی با آزیترومایسین یا داکسی‌سایکلین صورت می‌گیرد.
- درمان کونژونکتیویت و پنومونی نوزادان با اریترومایسین انجام می‌شود.
- تجربیات جنسی ایمن و درمان سریع بیمار و شریک‌های جنسی کمک به کنترل عفونت‌ها می‌کند.

LGV، لنفوگرانولوم ونروم.

طبقه‌بندی خانواده کلامیدیاسیه از سال ۱۹۹۹ یعنی زمانی که پیشنهاد شد این خانواده به دو جنس شامل کلامیدیا و کلامیدوفیلا تقسیم شود مورد بحث است. متخصصان این حوزه با توجه به شواهد موجود عنوان می‌کنند که براساس داده‌های توالی‌یابی دِ اُکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) این تقسیم‌بندی رضایت‌بخش نمی‌باشد. این مهم در این فصل ذکر شده است زیرا (۱) در چاپ‌های پیشین این کتاب مرجع به ما توصیه برای استفاده از نام دو جنس شده است، (۲) ما باور داریم که شواهد برای بازگشت به عقب و استفاده از نام کلامیدیا برای همه گونه‌ها در حال کامل شدن است. شاید تنها ارتباط برای دانشجویان آن است که آنها احتمالاً هر دو نام مورد استفاده در نوشته‌های علمی را مشاهده خواهند کرد. از اینرو سه گونه مسئول بیماری انسان هستند که دانشجو باید بداند: کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا (کلامیدوفیلا) پسیتاسی، و کلامیدیا (کلامیدوفیلا) پنومونیه (جدول ۱-۳۲).

کلامیدیاسیه انگل‌های درون سلولی اجباری (Obligate Intracellular Parasites) می‌باشند که زمانی جزء ویروس‌ها در نظر گرفته می‌شدند، به این علت که آن‌ها برای عبور از فیلترهای ۰/۴۵ میکرومتری به اندازه کافی کوچک می‌باشند. به هر حال این ارگانیسم‌ها خصوصیات ذیل از باکتری‌ها را دارا می‌باشند: (۱) دارای غشاهای داخلی و خارجی مشابه باکتری‌های گرم منفی هستند، (۲) هم دارای داکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) و هم ریبونوکلئیک اسید (RNA) می‌باشند، (۳) دارای ریبوزوم‌های پروکاریوتی هستند، (۴) پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و لیپیدهای خود را سنتز می‌کنند، و (۵) به آنتی بیوتیک‌های ضد باکتریایی متعدد حساس می‌باشند.

برخلاف سایر باکتری‌ها، کلامیدیاسیه چرخه زندگی منحصر به فردی دارند و دارای فرم‌های عفونی غیر فعال از نظر متابولیکی (اجسام ابتدایی (Elementary Bodies [EBs])) و فرم‌های غیر عفونی فعال از نظر متابولیکی (اجسام مشبک (Reticulate Bodies [RBs])) می‌باشند. خصوصیاتی که سه پاتوژن مهم انسانی در این خانواده را از هم متمایز می‌کنند در جدول (۲-۳۵) خلاصه شده است.

فیزیولوژی و ساختار

بسیار شبیه به یک اسپور (Spore)، اجسام ابتدایی به بسیاری از فاکتورهای نامساعد محیطی مقاوم می‌باشند. اگرچه شواهد اخیر نشان داده که لایه پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی RBs در حال تکثیر وجود دارد، اما این در EBs نشان داده نشده است. حتی اعتقاد بر این است که لایه پپتیدوگلیکان ممکن است در EBs وجود نداشته باشد، آنها دارای هسته متراکم مرکزی هستند که توسط یک غشاء سیتوپلاسمی و غشاء خارجی دو لایه (Double-layer Outer Membrane) احاطه شده است. دیواره سلولی آن‌ها حاوی لیپوپلی ساکارید (LPS) است که در تمام اعضاء این خانواده مشترک می‌باشد. LPS تنها فعالیت اندوتوکسینی ضعیفی دارد. پروتئین غشاء خارجی اصلی (Major Outer Membrane Protein (MOMP)) در دیواره سلولی، یک جزء ساختمانی مهم غشاء خارجی است و برای هر گونه منحصر به فرد می‌باشد. نواحی متغیر در ژن کد کننده این پروتئین در *کلامیدیا تراکوماتیس* یافت شده است و مسئول ایجاد ۱۸ واریانت سرولوژیکی (سروورها (Serovars) نامیده می‌شوند) می‌باشد. همینطور نواحی متغیر در MOMP *کلامیدوفیلا پسیتاسی* یافت شده‌اند، برعکس، MOMP *کلامیدوفیلا پنومونیه* همگون (Homogenous) می‌باشند و تنها یک

سرووار در آن شرح داده شــده است. دومین، پروتئین غشاء خارجی بسیار محافظت شــده یعنی OMP 2 در تمام اعضاء خانواده کلامیدیاسیه مشترک می‌باشــد. این پروتئین غنی از سیســتئین (Cysteine–rich Protein) مسئول اتصالات متقاطع دی ســولفیدی (Disulfide Cross–links) گسترده می‌باشد که پایداری EBs را فراهم می‌سازد.

EBs نمی‌توانند تکثیر یابند امــا عفونی (Infectious) می‌باشند به این معنا که توانایی اتصال به گیرنده‌های سلول میزبان را داشته و سبب تحریک ورود به سلول عفونی شده می‌شوند. در این مکان داخل سلولی، اجسام ابتدایی (EBs) به اجسام مشــبک (RBs) تغییر می‌نمایند که این اجسام از نظر متابولیکی فعال بوده و فرم کلامیدیایی تکثیرشــونده (Replicating Chlamydial Form) می‌باشند. از آنجایی که اجسام مشبک فاقد پروتئین‌هایی با اتصال متقاطع گسترده می‌باشند از نظر اســمزی شکننده و حساس هستند، با این وجود، آنها بــه دلیل موقعیت درون ســلولی خود از چنین شرایطی در امان می‌باشند.

کلامیدیاها به وســیله مســیرهایی از یک چرخه رشد منحصر بفرد که در داخل سلول‌های میزبان حساس اتفاق می‌افتد، تکثیر می‌یابند (شکل ۱–۳۲). این چرخه هنگامی شروع می‌شود که اجسام ابتدایی (EBs) عفونی (۳۰۰ تا ۴۰۰ نانومتری) به میکرووویلی‌های سلول‌های حساس چسبیده و سپس به وســیله نفوذ فعال وارد ســلول میزبان می‌شوند. پس از اینکه آنها وارد شــدند، باکتری‌هــا در فاگوزوم‌های سیتوپلاســمی (Cytoplasmic phagosomes) جایــی که چرخه تکثیــر در آن‌ها انجام می‌گیرد، باقــی می‌مانند. در صورتی که غشــاء خارجی EB دســت نخورده باشد، ادغام لیزوزوم‌های سلولی با فاگوزوم حاوی EB، مهار شده و بدین طریق از کشــتار درون سلولی جلوگیری می‌شود. اگر غشاء خارجی باکتری آسیب دیده باشد یا باکتری‌ها در اثر حرارت یا پوشیده شدن با آنتی‌بادی‌ها، غیر فعال شده باشند، ادغام

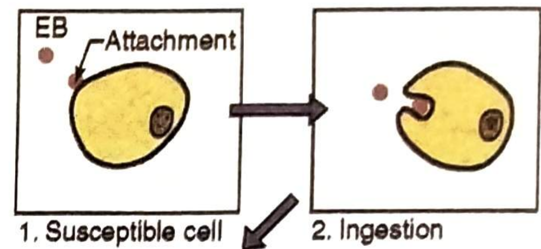
جدول ۱–۳۲. کلامیدیاسیه مهم

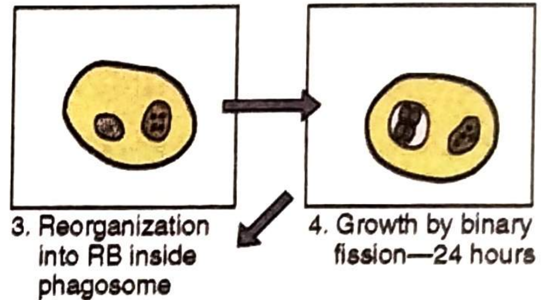
ارگانیسم	ریشه تاریخی
کلامیدیا (*Chlamydia*)	*chlamydis* به معنی پنهان شدن.
کلامیدیا تراکوماتیس (*C. trachomatis*)	*Trachomatis* بــه معنــی تراخــم یا خشــن (بیماری تراخم به وســیله گرانوله شدن خشن ســطح ملتحمه که منجر به التهــاب مزمن و کوری می‌شود، مشخص می‌شود).
کلامیدیا پنومونیه (*C. pneumoniae*)	*pneumonia* یعنی مرتبط با پنومونی.
کلامیدیا پسیتاسی (*C. psittaci*)	*psittacus* به معنی طوطی (بیماری مرتبط با پرندگان).

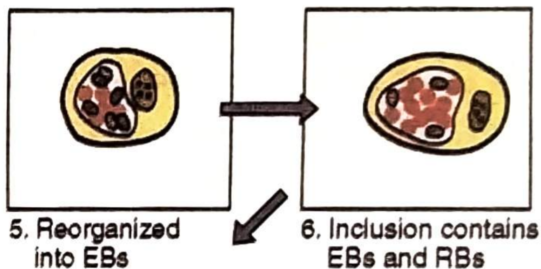
جدول ۲–۳۲. افتراق کلامیدیاسیه عامل بیماری انسانی

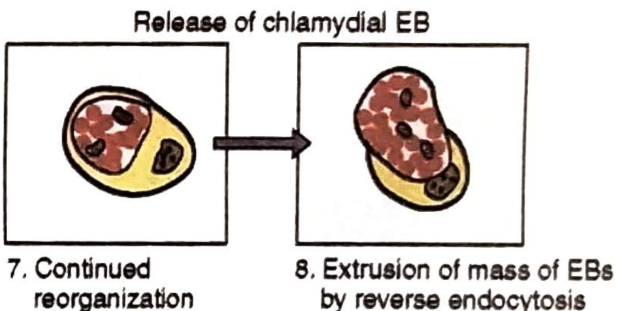
خصوصیات	کلامیدیا تراکوماتیس	کلامیدیا پنومونیه	کلامیدیا پسیتاسی
طیف میزبان	عمدتاً پاتوژن انسانی	عمدتاً پاتوژن انسانی	عمدتاً پاتوژن حیوانی، به ندرت انسان‌ها را آلوده می‌کند.
بیووار	تراخم و LGV	TWAR	بسیار
بیماری‌ها	LGV، تراخم چشمی، بیماری چشمی تناسلی، پنومونی در نوزادان	برونشیت، پنومونی، سینوزیت، فارنژیت، بیماری شریان کرونر (Coronary artery disease)	پنومونی (پسیتاکوز)
مورفولوژی جسم ابتدایی	گرد، فضای پری پلاسمیک کم	گلابی شکل (Pear–shaped)، فضای پری پلاسمیک زیاد	گرد، فضای پری پلاسمیک کم
موفولوژی انکلوزیون بادی	انکلوزیون گرد و منفرد در هر سلول	چندین انکلوزیون یک شکل در هر سلول	چندین انکلوزیون با اندازه متغیر در هر سلول
DNA پلاسمیدی	بلی	خیر	بلی
گلیکوژن رنگ آمیزی شونده با ید در انکلوزیون‌ها	بلی	خیر	خیر
حساسیت به سولفونامیدها	بلی	خیر	خیر

DNA، داکسی ریبونوکلئیک اسید؛ *LGV*، لنفوگرانولوما ونروم.









شکل ۱-۳۲. چرخه رشد کلامیدیا تراکوماتیس. EB، جسم ابتدایی؛ RB ، جسم مشبک.

فاگولیزوزوم و متعاقب آن کشتار باکتریایی رخ می‌دهد. در طی ۶ تا ۸ ساعت پس از ورود باکتری به داخل سلول، اجسام ابتدایی به فرم‌های اجسام مشبک طویل‌تر (۸۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر) و فعال از نظر متابولیکی تبدیل می‌شوند. کلامیدیاسیه انگل‌های انرژی (Energy Parasites) می‌باشند زیرا از آدنوزین تری فسفات سلول میزبان برای تامین انرژی مورد نیاز خود استفاده می‌کنند. برخی از سویه‌ها ممکن است برای تامین اسیدهای آمینه خاص به میزبان وابسته باشند. اجسام مشبک‌ها، همانند سایر باکتری‌ها، توسط تقسیم دوتایی (Binary Fission) تکثیر می‌یابند، و فاگوزوم با اجسام مشبک انباشته شده که تحت عنوان انکلوزیون (Inclusion) نامیده می‌شود، به آسانی با رنگ‌های هستولوژیک قابل تشخیص می‌باشد. تقریبا ۱۸ تا ۲۴ ساعت پس از عفونت، اجسام مشبک (RBs) به اجسام ابتدایی (EBs) کوچکتر تبدیل می‌شوند و در طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت، سلول لیز شده و باکتری‌های عفونی آزاد می‌گردند.

کلامیدیا تراکوماتیس

کلامیدیا تراکوماتیس طیف میزبانی بسیار محدودی داشته و عفونت‌های آن محدود به انسان‌ها می‌باشد (کادر ۱-۳۲). گونه‌های مسئول بیماری انسان به دو بیووار (Biovars): تراکوما (Trachoma) و LGV (لنفوگرانولوما ونروم (Lymphogranuloma Venereum)) تقسیم می‌شوند. این بیووارها بر اساس تفاوت‌های آنتی‌ژنی در پروتئین غشاء خارجی اصلی (Major Outer Membrane Protein (MOMP)) به سرووارهایی تقسیم‌بندی شده‌اند. سرووارهای خاص با بیماری‌های خاصی در ارتباط می‌باشند (جدول ۳-۳۲).

بیماریزایی و ایمنی

طیف سلول‌هایی که *کلامیدیا تراکوماتیس* می‌تواند آلوده کند، محدود می‌باشند. گیرنده‌ها برای EBs اصولا به سلول‌های اپیتلیال استوانه ای، مکعبی و ترانزیشنال فاقد مژه محدود می‌گردد که بر روی غشاهای مخاطی مجرای ادرار، اندوسرویکس، اندومتر، لوله‌های فالوپ، آنورکتوم، مجرای تنفسی و ملتحمه یافت می‌شوند. سرووارهای LGV تهاجمی‌تر (More Invasive) از دیگر سرووارها می‌باشند زیرا آن‌ها در داخل فاگوسیت‌های تک هسته‌ای (Mononuclear Phagocytes) تکثیر می‌یابند. تظاهرات بالینی عفونت‌های کلامیدیایی به وسیله (۱) تخریب مستقیم سلول‌ها در هنگام تکثیر، و (۲) پاسخ سایتوکین پیش التهابی که آن‌ها تحریک می‌نمایند، ایجاد می‌گردد.

کلامیدیاها به واسطه خراش‌ها یا زخم‌های جزئی کوچک وارد بدن می‌شوند. در LGV ضایعات در غدد لنفاوی زهکشی‌کننده مکان اولیه عفونت تشکیل می‌شوند (شکل ۲-۳۲). تشکیل گرانولوما (Granuloma) یک مشخصه ویژه است. جراحات ممکن است نکروزه گردیده، لوکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر جذب کنند، و باعث انتشار

کادر ۱-۳۲. کلامیدیاسیه: خلاصه‌های بالینی

کلامیدیا تراکوماتیس

تراخم: پروسه التهابی، مزمن و گرانولوماتوز سطح چشم، باعث زخم قرنیه می‌شود، و همراه اسکار، تشکیل پانوس و کوری است.

کونژنکتیویت انکلوزیونی بالغین: پروسه حاد با ترشحات چرکی مخاطی، درماتیت، ارتشاح قرنیه و تشکیل عروق در قرنیه در بیماری‌های مزمن است.

کونژنکتیویت انکلوزیونی نوزادان: پروسه حاد که با ترشحات چرکی مخاطی مشخص می‌شود.

پنومونی شیرخواران: بعد از ۲ تا ۳ هفته دوره کمون، نوزاد دچار رینیت می‌شود، بعد برونشیت با سرفه خشک مشخص ادامه می‌یابد.

عفونت ادراری تناسلی: پروسه حاد که مجاری ادراری تناسلی را با ترشحات چرکی مخاطی مشخص درگیر می‌کند. عفونت‌های بدون علامت در خانم‌ها شایع است.

لنفوگرانولوم ونروم: یک زخم دردناک که در محل عفونت ایجاد شده و خود بخود بهبود می‌یابد، به دنبال آن التهاب و تورم‌های بعدی غدد لنفاوی درناژ کننده محل، رخ می‌دهد سپس به سمت علامت سیستمیک پیشرفت می‌کند.

کلامیدیا پنومونیه

عفونت‌های تنفسی: می‌تواند طیفی از بیماری خفیف و بدون علامت تا پنومونی آتیپیک شدید که نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارد را ایجاد کند.

آترواسکلروز: *کلامیدیا پنومونیه* همراه با پلاک‌های التهابی (Inflammatory plaques) در عروق خونی دیده می‌شود. نقش اتیولوژیک آن در این بیماری هنوز مورد بحث است.

کلامیدیا پسیتاسی

عفونت‌های تنفسی: می‌تواند طیفی از کلونیزاسیون بدون علامت تا برونکوپنومونی شدید با ترشح موضعی سلول‌های التهابی، نکروز و خونریزی را شامل شود.

پاسخ التهابی به بافت‌های مجاور شوند. سپس پارگی غده لنفاوی منجر به تشکیل آبسه‌ها یا مجاری سینوسی (Sinus Tracts) می‌گردد. عفونت ناشی از سرووارهای غیر از LGV در کلامیدیا تراکوماتیس، یک پاسخ شدید التهابی متشکل از نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و سلول‌های پلاسمایی را تحریک می‌کند.

عفونت مصونیت دراز مدت را ایجاد نمی‌کند، ترجیحا، عفونت مجدد، به طور مشخص یک پاسخ التهابی شدید به همراه آسیب بافتی ایجاد می‌نماید. این پاسخ در بیماران مبتلا به عفونت‌های چشمی مزمن، کاهش بینایی و در بیماران مبتلا به عفونت‌های دستگاه تناسلی، اسکار، عقیمی و اختلال جنسی را به دنبال دارد.

جدول ۳-۳۲. طیف بالینی عفونت‌های ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس

بیماری	سرووارها
تراخم	A، B، Ba، C
بیماری مجرای ادراری تناسلی	D-K
لنفوگرانولوم ونروم	L1، L2، L2a، L2b، L3



شکل ۲-۳۲. بیمار مبتلا به لنفوگرانولوم ونروم که سبب ادم لنفاوی وولوار یک طرفه و تورم غدد لنفاوی اینگوئینال (Inguinal Buboes) می‌شود.

اپیدمیولوژی

کلامیدیا تراکوماتیس در سراسر جهان یافت می‌شود و سبب تراخم (کراتوکونژنکتیویت مزمن (Chronic Keratoconjunctivitis))، بیماری چشمی تناسلی، پنومونی و LGV می‌گردد. تراخم در شمال و زیر صحرای آفریقا، خاورمیانه، آسیای جنوبی و آمریکای جنوبی اندمیک است. سازمان بهداشت جهانی تخمین زده که ۶ میلیون نفر در نتیجه تراخم کور شده‌اند و بیش از ۱۵۰ میلیون نفر نیاز به درمان دارند. تراخم یک عامل منجر شونده به کوری قابل پیشگیری می‌باشد. عفونت غالبا در کودکان رخ می‌دهد که منبع اصلی کلامیدیا تراکوماتیس در مناطق اندمیک هستند. بروز عفونت در بچه‌های با سن بیشتر و بالغین کمتر است، اما با این حال همزمان با پیشرفت

بیماری بروز کـــوری در طی بلوغ افزایش می‌یابد. تراخم از چشـــم به چشم به وسیله قطرات، دست‌ها، لباس‌های آلوده و مگس‌ها که ســـبب انتقال ترشحات چرکی از چشم‌های کودکان آلوده به چشـــم‌های کودکان غیر آلوده می‌گردند، منتقل می‌شـــوند. به علت اینکه، درصد زیادی از بچه‌ها در مناطق اندمیک *کلامیدیا تراکوماتیس* را در مجرای تنفسی و معدی - روده‌ای خودشان دارند، این پاتوژن ممکن است توسط قطرات تنفســـی (Respiratory Droplet) یا توسط آلودگی مدفوعی (Fecal Contamination) نیز منتقل شود. تراخم معمولا در کشورهای اندمیک جایی که شرایط زندگی پر جمعیت بوده و اصول بهداشـــتی ضعیف بوده و بهداشت شـــخصی مردم پایین است یعنی همه فاکتورهای خطر که انتقال عفونت‌ها را افزایش می‌دهند، اندمیک می‌باشد.

اکثر موارد کونژنکتیویت انکلوزیونـــی بالغین (Adult Inclusion Conjunctivitis) ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس در افراد ۱۸ تا ۳۰ ساله رخ می‌دهد و احتمالا عفونت تناسلی قبل از درگیری چشـــم بروز می‌کند. اعتقاد بر این است که تلقیح به خـــود و تماس دهانی - تناســـلی، راه‌های انتقال هستند. شکل ســـوم عفونت‌های چشمی ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس*، کونژنکتیویت انکلوزیونی نوزادان (Newborn Inclusion Conjunctivitis) اســـت، عفونتی که حین عبور نوزاد از کانال زایمانی آلوده کسب می‌شود. تقریبا در ۲۵ درصد از نوزادانی که مادران آن‌ها عفونت‌های تناسلی فعال دارند، کونژنکتیویت ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* ایجاد می‌گردد.

عفونت ریوی ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* در نوزادان نیز بروز می‌کند. در ۱۰ تا ۲۰ درصد از نوزادانی که در حین تولـــد در معرض عامل بیماریزا قرار می‌گیرند، یک پنومونی بینابینی (Interstitial Pneumonia) منتشر بروز می‌کند.

گمان می‌رود *کلامیدیا تراکوماتیس*، شایع‌ترین بیماری باکتریایـــی منتقله از راه جنســـی در ایـــالات متحده آمریکا باشـــد. در سال ۲۰۱۷، بیش از ۱/۷ میلیون مورد عفونت در ایالات متحده گزارش شـــد. به هر حال، اعتقاد بر این است که این شـــکل کمتر از حد معمول تخمین زده می‌شود زیرا بیشـــتر بیماران آلوده یا درمان پزشکی را پیگیری نکرده‌اند و یا بدون تشـــخیص اختصاصی درمان شده‌اند. تخمین زده شـــد که ۳ میلیون آمریکایی هر ساله عفونی می‌شوند و هر ســـال حدود ۵۰ میلیون عفونت جدید در سرتاسر جهان رخ می‌دهد. بیشـــترین عفونت‌های دســـتگاه تناسلی به وسیله سروتیپ‌های D تا K ایجاد می‌شوند.

LGV یک بیماری مزمن منتقله از راه جنسی است که به وسیله سروتیپ‌های L1، L2، L2a، L2b و L3 *کلامیدیا تراکوماتیس* ایجاد می‌شـــود. این بیماری در ایالات متحده آمریکا و دیگر کشـــورهای صنعتی به صورت تک گیر رخ می‌دهد ولی در آفریقا، آسیا و آمریکای جنوبی شیوع بالایی دارد. LGV حاد در مردان با فراوانی بیشتر دیده می‌شود، اصولا به علت اینکه عفونت علامت دار در خانم‌ها کمتر شایع است.

بیماری‌های بالینی

تراخم

تراخم یک بیماری مزمن (Chronic Disease) اســـت که توســـط ســـرووارهای A، B، Ba و C ایجاد می‌شود. در ابتدا، بیماران دارای کونژنکتیویـــت فولیکولار (Follicular Conjunctivitis) به همراه یک التهاب منتشـــر می‌باشـــند که تمام ملتحمـــه را درگیر می‌کند. همزمان با پیشـــرفت کونژنکتیویـــت، ملتحمه زخمی شـــده و باعث می‌شـــود که پلک‌های بیمار به داخل برگردد. مژه‌ها به داخل برگشـــته، قرنیه را خراشـــیده و سرانجام منجر به ایجاد زخم در قرنیه، ایجاد اسکار، تشکیل پانوس (تهاجم عروق به داخل قرنیه) و از دســـت دادن بینایی می‌گردد. عـــود بیماری تراخم بعد از یک بهبودی ظاهری، امری شـــایع اســـت، این مسئله را به احتمال زیاد به عفونت‌های تحت بالینی کودکان ســـاکن مناطـــق اندمیک و مهاجران به ایـــالات متحده آمریکا که تراخـــم را در دوران کودکی در کشـــورهای خود کســـب کرده‌اند، نسبت می‌دهند.

کونژنکتیویت انکلوزیونی بالغین

کونژنکیتویـــت فولیکولار حاد ناشـــی از ســـویه‌های *کلامیدیا تراکوماتیس* مرتبط با عفونت‌های تناسلی می‌باشد (ســـرووارهای A، B، Ba و D تا K) که در بالغین فعال از لحاظ جنسی به اثبات رسیده است. عفونت توسط ترشحات چرکی مخاط، کراتیت، ترشـــحات قرنیـــه و گاهی رگ دار شـــدن قرنیه مشخص می‌شود. اســـکار قرنیه در بیماران با عفونت مزمن مشاهده شده است.

کونژنکتیویت نوزادی

عفونت‌های چشمی همچنین در نوزادان در معرض تماس با کلامیدیا تراکوماتیس در هنگام تولد می‌تواند بروز کند. بعد از یک دوره کمون ۵ تا ۱۲ روزه، پلک‌های نوزاد متورم، پرخون می‌شوند و تخلیه چرکی فراوان ظاهر می‌شود. عفونت‌های درمان نشده ممکن است یک دوره ۱۲ ماه ادامه یابند که در طی آن ایجاد اسکار در ملتحمه و رگ دار شدن قرنیه رخ می‌دهد. نوزادان درمان نشده یا نوزادانی که فقط تحت درمان موضعی قرار می‌گیرند، در خطر ابتلاء به پنومونی *کلامیدیا تراکوماتیس* می‌باشند.

پنومونی نوزادی

دوره کمون پنومونی نوزادی متغیر است، اما شروع بیماری غالبا ۲ تا ۳ هفته بعد از تولد اتفاق می‌افتد. در چنین نوزادانی در ابتدا رینیت مشاهده می‌شود، که پس از آن سرفه منقطع مشخص (Distinctive Staccato Cough) به وجود می‌آید. نوزاد در تمام مدت بیماری بالینی بدون تب می‌باشد، که این امر می‌تواند برای چندین هفته ادامه یابد. علائم رادیوگرافی عفونت می‌تواند برای ماه‌ها باقی بماند (مورد بالینی ۱-۳۲).

لنفوگرانولوما ونروم چشمی

سروتیپ‌های LGV *کلامیدیا تراکوماتیس* در ایجاد کونژنکتیویت اوکولوگلاندولار پارینود (Parinaud Oculoglandular Conjunctivitis) که یک التهاب ملتحمه که با لنفادنوپاتی نواحی اطراف گوش، فک تحتانی و گردن همراه می‌باشد، دخالت دارند.

عفونت‌های دستگاه ادراری تناسلی

بیشتر عفونت‌های دستگاه تناسلی در زنان، بدون علامت (Asymptomatic) هستند (۸۰ درصد)، اما با وجود این می‌تواند علامت دار باشد. تظاهرات بالینی شامل سرویسیت، اندومتریت، اورتریت، سالپنژیت، بارتولینیت (Bartholinitis) و پری هپاتیت می‌باشد. بیماران بدون علامت مبتلا به عفونت کلامیدیایی به عنوان یک مخزن مهم برای انتشار *کلامیدیا تراکوماتیس* محسوب می‌گردند. ترشحات چرکی مخاط (شکل ۳-۳۲) در بیماران مبتلا به عفونت علامت‌دار که نمونه‌های آن‌ها معمولا دارای ارگانیسم‌های بیشتری در کشت نسبت به نمونه‌های بیماران بدون علامت می‌باشند، دیده می‌شود. اورتریت ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* ممکن است همراه یا بدون عفونت گردنی همزمان به وجود آید (مورد بالینی ۲-۳۲).

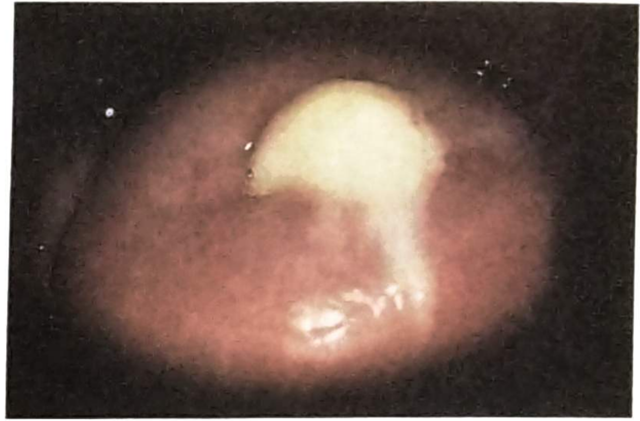
اگرچه اغلب عفونت‌های تناسلی ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* در مردان، علامت دار (Symptomatic) هستند، اما ۲۵ درصد عفونت‌های کلامیدیایی در مردان بدون علامت خواهند بود. تقریبا ۳۵ تا ۵۰ درصد از موارد

مورد بالینی ۱-۳۲. پنومونی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس در نوزادان تازه به دنیا آمده

Niida و همکارانش، ۲ نوزاد دختر با پنومونی *کلامیدیا تراکوماتیس* را شرح می‌دهند. نوزاد اولی بعد از ۳۹ هفته از زمان حاملگی مادر توسط زایمان طبیعی بدنیا آمد و نوزاد دوم (به دلیل دیسترس تنفسی) بعد از ۴۰ هفته حاملگی مادر از طریق سزارین به دنیا آمد. نوزادان در وضعیت کاملا خوبی بودند تا اینکه تب و تاکی پنی به ترتیب در مدت ۳ و ۱۳ روز در آن‌ها به وجود آمد. رادیوگرافی قفسه سینه، وجود تراوش در کل ریه‌ها را نشان داد. کشت خون، ادرار، گلو، مدفوع و مایع مغزی نخاعی منفی بود، اما تست‌های آنتی‌ژنی *کلامیدیا تراکوماتیس* از سواب‌های کونژنکتیویت و نازوفارنژیال مثبت شد. این نمونه‌ها حضور پنومونی در نوزادان عفونی با کلامیدیا تراکوماتیس یا نزدیک تولد را نشان داد اگرچه سرفه منقطع خاص شرح داده نشد.

مورد بالینی ۲-۳۲. سندروم رایتر و بیماری التهاب لگن

Serwin و همکارانش، مردی ۳۰ ساله که به بیمارستان دانشگاه با شکایت از خروج ادرار با درد و سوزش در طول ۳ سال، التهاب آلت تناسلی، تورم مفصل و تب مراجعه کرده بود را شرح می‌دهند. همچنین به ضایعات پوستی و تغییرات ناخن نیز اشاره شد. سطح بالایی از آنتی‌بادی‌های *کلامیدیا* وجود داشت، اما تست‌های آنتی‌ژنی و تکثیر اسید نوکلئیک از ترشحات ادراری و ملتحمه برای *کلامیدیا تراکوماتیس* منفی بودند. تشخیص، سندروم رایتر بود که درمان آن با افلوکساسین شروع شد. بهبودی کامل از ضایعات پوستی و علامت‌های اورترال به دست آمد. همسر بیمار نیز با سابقه‌ای از ۲ سال درد شکمی خفیف تر، خونریزی و خروج ترشحات از واژن به بیمارستان مراجعه کرد. تشخیص بیماری التهاب لگن (PID) بود و عفونت کلامیدیا تراکوماتیس توسط تست‌های آنتی‌ژنی ادراری و سرویکس (آنتی بادی فلورسنت مستقیم) مثبت گزارش شد. همچنین اسمیر واژن برای تشخیص کلامیدیا تراکوماتیس توسط گردید. این بیماران دارای ۲ عارضه از عفونت‌های دستگاه ادراری و تناسلی کلامیدیا تراکوماتیس همچون سندروم رایتر و PID می‌باشند.



شکل ۳-۳۲. التهاب چرکی و موکوسی گردن رحم ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس*.

اورتریت غیر گونوکوکی توسط *کلامیدیا تراکوماتیس* ایجاد می‌شود. عفونت توام ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس و نایسریا گونوره نیز محتمل می‌باشد. علائم عفونت کلامیدیایی بعد از درمان موفق سوزاک بروز می‌کند، زیرا دوره کمون طولانی‌تر بوده و آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام مورد استفاده در درمان سوزاک برعلیه *کلامیدیا تراکوماتیس* بی‌تاثیر هستند. اگرچه در بیماران مبتلا به عفونت‌های ادراری کلامیدیایی، اگزودای چرکی کمتری وجود دارد، اما چنین عفونت‌هایی را نمی‌توان به طور قطعی از سوزاک متمایز نمود، بنابراین تست‌های تشخیصی اختصاصی برای هر دو ارگانیسم باید انجام شود.

اعتقاد بر این است که سندروم رایتر (Reiter Syndrome) (اورتریت، کونژنکتیویت، پلی آرتریت و ضایعات جلدی مخاطی) به وسیله عفونت تناسلی ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* آغاز می‌شود. هرچند کلامیدیاها از مایع مفصلی این قبیل بیماران جدا نشده اند، اما اجسام ابتدایی (EBs) کلامیدیایی در مایعات مفصلی و نمونه‌های بافتی مردان مبتلا به آرتریت واکنشی اکتسابی از طریق جنسی، یافت می‌گردند. این بیماری معمولا در مردان سفید پوست جوان رخ می‌دهد. تقریباً ۵۰ تا ۶۵ درصد بیماران مبتلا به سندروم رایتر دارای یک عفونت تناسلی کلامیدیایی در آغاز آرتریت می‌باشند، و مطالعات سرولوژیک نشان می‌دهد که بیشتر از ۸۰ درصد مردان مبتلا به سندروم رایتر دارای نشانه‌ای از عفونت پیشین یا همزمان با *کلامیدیا تراکوماتیس* می‌باشند.

لنفوگرانولوما ونروم

بعد از یک دوره کمون ۱ تا ۴ هفته ای، ضایعات اولیه در محل عفونت (مثلا آلت تناسلی مردان، مجرای ادراری، سر آلت تناسلی مرد، پوست بیضه، دیواره واژن، سرویکس، دهانه واژن) در بیماران مبتلا به LGV ظاهر می‌شود. ضایعه (پاپول یا زخم) بعلت اندازه کوچک، فقدان درد، و بهبودی سریع، اغلب از نظر دور می‌ماند. فقدان درد، این زخم‌ها را از زخم‌های موجود در سیفلیس و عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس متفاوت می‌سازد. بیمار ممکن است تب، سردرد و درد عضلانی را در زمان بروز ضایعه داشته باشد.

مرحله دوم عفونت توسط التهاب و تورم غدد لنفاوی زهکشی کننده محل عفونت اولیه مشخص می‌شود. غدد اینگوئینال شایع‌تر از همه درگیر و دردناک شده و خیارک‌های با اندازه‌های متغیر (Fluctuant Buboes) تدریجا بزرگ شده که می‌توانند پاره شوند و تشکیل فیستول‌های تخلیه شونده را بدهند. تظاهرات سیستمیک شامل تب، لرز، بی‌اشتهایی، سردرد، مننژیت، درد عضلانی و درد مفصل می‌باشند.

پروکتیت (Proctitis) در زنان مبتلا به LGV شایع است که در نتیجه انتشار لنفاوی از سرویکس یا واژن می‌باشد. پروکتیت در مردان پس از آمیزش مقعدی یا در نتیجه انتشار لنفاتیک از مجرای ادرار توسعه می‌یابد. LGV درمان نشده ممکن است در این مرحله بهبودی یابد یا به فاز زخمی شونده مزمن پیشرفت کند که در این مرحله زخم‌های تناسلی، فیستول‌ها، تنگی مجرا یا الفانتیازیس تناسلی (Genital Elephantiasis) توسعه می‌یابد.

تشخیص آزمایشگاهی

عفونت *کلامیدیا تراکوماتیس* (۱) بر اساس یافته‌های سایتولوژیک، سرولوژیک یا کشت دادن، (۲) از طریق تشخیص مستقیم آنتی‌ژن در نمونه‌های بالینی، و (۳) از طریق استفاده از تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک، می‌تواند تشخیص داده شود. حساسیت هر روش به تعداد جمعیت بیمار تحت آزمایش، محلی که نمونه‌گیری انجام شده و ماهیت بیماری بستگی دارد. برای مثال، تشخیص عفونت‌های علامت دار عموما ساده‌تر از تشخیص عفونت‌های بدون علامت می‌باشد، زیرا کلامیدیاهای بیشتری در نمونه بیمار

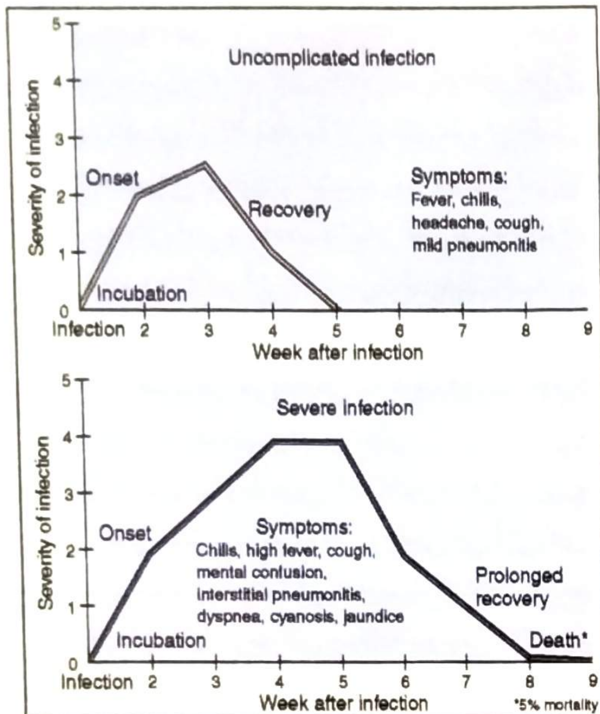
علامت دار وجود دارد. کیفیت نمونه نیز مهم است. اگرچه ممکن است بدیهی به نظر رسد، اما نمونه‌ها باید از محل درگیر شده گرفته شوند (مانند، مجرای ادرار، سرویکس، رکتوم، اوروفارنکس، ملتحمه) و نباید از چرک یا یک اگزودای واژینال (جایی که ارگانیسم‌های نسبتاً کمی وجود دارند) جمع‌آوری شوند. کلامیدیا سلول‌های استوانه‌ای یا استوانه‌ای پوشش دار را آلوده می‌نماید، بنابراین باید نمونه‌های اندوسرویکس، و نه نمونه‌های واژن، جمع‌آوری گردد. تخمین زده می‌شود که یک سوم از نمونه‌های ارائه شده برای بررسی در بیماران مشکوک به عفونت کلامیدیا نامناسب می‌باشند.

شناسایی آنتی‌ژن

دو روش رایج که برای تشخیص آنتی‌ژن‌های کلامیدیایی در نمونه‌های بالینی به کار می‌روند شامل رنگ آمیزی ایمونوفلورسانس مستقیم (Direct Immunofluorescence Staining) با آنتی‌بادی‌های منوکلونال کونژوگه با فلورسئین (شکل ۴-۳۲) و آزمایش‌های ایمونوسوربنت متصل‌شده به آنزیم (Enzyme-linked Immunosorbent Assays) می‌باشند. در هر دو سنجش، آنتی‌بادی‌هایی به کار می‌روند که بر علیه MOMP کلامیدیایی یا LPS دیواره سلولی تهیه شده‌اند. به علت این که عوامل آنتی‌ژنی بر روی LPS ممکن است با دیگر باکتری‌ها به ویژه آنهایی که در نمونه‌های مدفوعی وجود دارند، مشترک باشد، تست‌هایی که هدف آنها آنتی‌ژن LPS می‌باشد، کمتر اختصاصی می‌باشند. حساسیت هر روش آزمون بسیار متفاوت گزارش شده است، اما هیچ یک حساسیت کشت و تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک را ندارند، به ویژه اگر نمونه‌های مجرای ادرار مربوط به مردان یا نمونه‌های بیماران فاقد علامت مورد استفاده قرار گیرد. نمونه‌های بیماران بدون علامت مشکل‌زا است، زیرا ممکن است آن‌ها دارای تعداد نسبتا اندکی کلامیدیا باشند.

تست‌های بر پایه اسید نوکلئیک

تست‌های تکثیری اسید نوکلئیک (Nucleic Acid Amplification Tests [NAATs]) تست انتخابی جهت تشخیص عفونت‌های کلامیدیاها است (معمولاً ۹۰ تا ۹۸ درصد حساس و بسیار اختصاصی گزارش شده‌اند). در ابتدا



شکل ۴-۳۲. دوره زمانی عفونت کلامیدیا پسیتاسی.

ادرار فردی که دچار التهاب مجرای ادراری است باید تخلیه شود و مجاری ادراری آن بایستی خالی باشد. باید دقت شود مهار کننده‌ها (مانند ادرار) در واکنش باقی نمانده باشد و از آلودگی متقاطع نمونه‌ها باید جلوگیری شود.

کشت

جداسازی *کلامیدیا تراکوماتیس* در کشت سلولی اختصاصی‌ترین روش (Most Specific Method) تشخیص عفونت‌های *کلامیدیا تراکوماتیس* می‌باشد، اما در مقایسه با تکنیک‌های تکثیر اسید نوکلئیک (NAA) نسبتا غیرحساس (Insensitive) است. این باکتری‌ها طیف محدودی از رده‌های سلولی را آلوده می‌کنند، همانطور که طیف اندکی از سلول‌ها را در بدن موجود زنده آلوده می‌کنند. علی‌رغم این پیشرفت‌ها، اگر نمونه‌های نامناسبی مورد استفاده قرار گیرند و اگر در حین انتقال نمونه، کلامیدیا از بین برود، حساسیت کشت کاهش خواهد یافت. برآورد شده است که حساسیت یافته‌های حاصل از نمونه اندوسرویکس ممکن است فقط ۷۰ تا ۸۵ درصد باشد.

شناسایی آنتی‌بادی

تست سرولوژی در تشخیص عفونت‌های ادراری-تناسلی ناشی از *کلامیدیا تراکوماتیس* در بالغین از ارزش محدودی برخوردار است، زیرا تست نمی‌تواند بین عفونت‌های اخیر و گذشته تمایز قائل شود. افزایش قابل توجه در مقادیر آنتی‌بادی می‌تواند مفید باشد، ولی این افزایش نمی‌تواند برای یک ماه یا بیشتر مشاهده شود، به خصوص در بیمارانی که درمان آنتی‌بیوتیکی دریافت می‌کنند. همچنین تست‌هایی که برای ارزیابی آنتی‌بادی‌های ایمنوگلوبولین M (IgM) به کار می‌روند معمولاً مفید نیستند زیرا در جوانان و بالغین این آنتی‌بادی‌ها ممکن است قابل شناسایی نباشند. البته در این مورد آنتی‌بادی‌های IgM در نوزادان مبتلا به پنومونی کلامیدیایی (Chlamydial pneumonitis) یک استثناء است.

تست‌های آنتی‌بادی برای تشخیص LGV می‌توانند مفید باشند. بیماران آلوده پاسخ آنتی‌بادی شدیدی ایجاد می‌کنند که می‌توان توسط تست فیکساسیون کمپلمان ([Complement Fixation [CF)، میکروایمونوفلورسانس (Microimmunofluorescence [MIF])، یا آنزیم ایمونواسی (Enzyme Immunoassay [EIA]) آن را تشخیص داد. تست CF علیه آنتی‌ژن‌های LPS اختصاصی جنس، طراحی شده است، بنابراین نتایج مثبت (یعنی افزایش ۴ برابر در تیتر یا یک تیتر واحد بزرگتر یا مساوی ۱:۲۵۶) به میزان زیادی دلالت بر LGV می‌باشد. تایید به واسطه تست MIF (MIF test) که بر علیه آنتی‌ژن‌های اختصاصی گونه و اختصاصی سرووار (MOMPهای کلامیدیایی [Chlamydial MOMPs]) به کار گرفته می‌شود، انجام می‌گیرد. همانند تست‌های فیکساسیون کمپلمان، تست‌های EIA نیز اختصاصی جنس هستند. فایده این تست‌ها به این دلیل است که انجام آن‌ها از نظر تکنیکی زحمت کمتری دارد، با این وجود نتایج حاصل از این تست‌ها باید توسط MIF تایید شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

توصیه شده است که بیماران مبتلا به LGV با داکسی سایکلین به مدت ۲۱ روز تحت درمان قرار گیرند. در بچه‌های زیر ۹ سال، زنان باردار و بیمارانی که قادر به تحمل داکسی سایکلین نمی‌باشند، توصیه می‌شود که درمان با اریترومایسین انجام گیرد. عفونت‌های چشمی و تناسلی در بالغین را باید با یک دوز آزیترومایسین یا داکسی سایکلین برای مدت ۷ روز درمان کرد. کونژنکتیویت و پنومونی نوزادی را باید با اریترومایسین به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز درمان کرد.

پیشگیری از عفونت‌های کلامیدیا تراکوماتیس مشکل است، زیرا جمعیت ساکن مناطق با بیماری اندمیک اغلب از نظر دسترسی به مراقبت‌های پزشکی با محدودیت روبرو هستند. کوری مرتبط با مراحل پیشرفته تراخم می‌تواند تنها توسط درمان فوری بیماری در مراحل اولیه و جلوگیری از تماس مجدد با ارگانیسم، جلوگیری گردد. هرچند، درمان می‌تواند در اشخاصی که در مناطق اندمیک بیماری زندگی می‌کنند، موفقیت آمیز باشد، از بین بردن کامل بیماری در بین یک جمعیت و پیشگیری عفونت‌های مجدد مشکل می‌باشد، مگر این که این شرایط بهداشتی بهبود یابند. با استفاده از فعالیت‌های جنسی ایمن و درمان فوری بیماران علامت دار و شریک‌های جنسی آن‌ها می‌توان از بروز کونژنکتیویت و عفونت‌های تناسلی ناشی از کلامیدیا پیشگیری کرد.

مورد بالینی ۳-۳۲. پسیتاکوز در مردی که از قبل سالم بوده

Scully و همکاران، مردی ۲۴ ساله با اختلالات تنفسی حاد که به بیمارستان محل شان مراجعه کرده بود را شرح می‌دهند. چند روز قبل از بستری شدن او دچار گرفتگی بینی، میالژی، سرفه خشک، ناراحتی خفیف تنفسی، و سردرد می‌شود. قبل از ورود او به بیمارستان، او دچار سرفه شدیدتری می‌شود و درد پلوریتیک، تب، لرز و اسهال در او توسعه می‌یابد. رادیوگراف‌ها وجود سفتی در قسمت بالایی لوب راست و اینفیلتراسیون لکه‌ای در قسمت پایین لوب چپ ریه را تشخیص دادند. علی رغم درمان آنتی بیوتیکی با اریترومایسین، داکسی سیلین، سفتریاکسون و ونکومایسین، وضعیت ریوی او پس از ۷ روز بهبود نیافت و او از بیمارستان به مدت ۱ ماه مرخص نشد. تاریخچه دقیق او نشان داد که این مرد در اوقات فراغت در معرض طوطی‌هایی موجود در سالن هتل، قرار می‌گرفت. توسط تست‌های سرولوژی و کشت ارگانیسم، پنومونی *کلامیدیا پسیتاسی* تشخیص داده شد.

کلامیدیا پنومونیه

کلامیدیا پنومونیه (*C. pneumoniae*) اولین بار از ملتحمه یک کودک در تایوان جدا گشت. در ابتدا این عامل را یک سویه پسیتاکوز (Psittacosis Strain) در نظر گرفتند زیرا مورفولوژی انکلوزیون‌های تولید شده در کشت سلولی مشابه این ارگانیسم بود. با این حال، بعدا نشان داده شد که ایزوله تایوانی (TW-183) از نظر سرولوژیکی با یک ایزوله فارنژیال معرفی شده به نام AR-39 ارتباط داشته و با سوش‌های پسیتاکوز مرتبط نیست. این ارگانیسم جدید در ابتدا TWAR (نام خود را از دو ایزوله اولیه گرفته است) نامیده شد، بعدا به عنوان *کلامیدیا پنومونیه* تقسیم بندی گردید، و در نهایت در جنس *کلامیدیا* جای گرفت. فقط یک سروتیپ (TWAR) مشخص شده است. عفونت از طریق ترشحات تنفسی منتقل می‌شود و هیچ مخزن حیوانی شناخته نشده است.

کلامیدیا پنومونیه یک **پاتوژن انسانی (Human Pathogen)** که سبب ایجاد برونشیت، پنومونی، فارنژیت و سینوزیت می‌شود. اعتقاد بر این است که عفونت‌ها به صورت فرد به فرد از طریق ترشحات تنفسی انتقال می‌یابد. شیوع عفونت‌ها، بسیار بحث برانگیز است و گزارشات وسیع متفاوتی در مقالات ارائه شده است، که بخش اعظمی از آن به دلیل تفاوت قابل توجه در روش‌های تست تشخیصی می‌باشد. اعتقاد بر این است که اغلب عفونت‌های *کلامیدیا پنومونیه* بدون علامت یا خفیف بوده و یک سرفه پایدار یا بی حالی و کسالت ایجاد می‌کنند. اغلب بیماران نیاز به بستری شدن در بیمارستان ندارند. بیشتر عفونت‌های شدید دستگاه تنفسی به طور تیپیک یک لوب منفرد از ریه‌ها را درگیر می‌کنند. این عفونت‌ها را نمی‌توان از سایر پنومونی‌های آتیپیک، از قبیل پنومونی‌های ناشی از *مایکوپلاسما پنومونیه* (*Mycoplasma pneumoniae*)، *لژیونلا پنوموفیلا* (*Legionella pneumophila*) و نیز ویروس‌های تنفسی تمایز داد.

نقش *کلامیدیا پنومونیه* در بیماریزایی آترواسکلروز هنوز مشخص نشده است. اما ثابت گردیده که *کلامیدیا پنومونیه* توانایی این را دارد که سلول‌های عضله صاف، سلول‌های اندوتلیال سرخرگ کرونری و ماکروفاژها را عفونی کرده و در آن‌ها رشد نماید. وجود ارگانیسم همچنین در نمونه‌های بیوپسی ضایعات آترواسکلروز از طریق روش‌های کشت، تکثیر واکنش زنجیره پلی‌مراز، رنگ آمیزی ایمونوهیستولوژیک، میکروسکوپ الکترونی و همچنین در هیبریداسیون در جا اثبات شده است. از اینرو ارتباط *کلامیدیا پنومونیه* با ایجاد ضایعات آترواسکلروز (Atherosclerotic) آشکار است. آنچه در این میان مشخص نیست، نقش ارگانیسم در توسعه آترواسکلروز می‌باشد. اعتقاد بر این است که این بیماری از یک پاسخ التهابی به عفونت مزمن منجر می‌شود، اما با این حال این موضوع هنوز ثابت نشده است.

تشخیص عفونت‌های *کلامیدیا پنومونیه* مشکل می‌باشد. ارگانیسم‌ها در رده‌های سلولی مورد استفاده جهت جداسازی *کلامیدیا تراکوماتیس* رشد نمی‌کنند، با وجود این که *کلامیدیا پنومونیه* در رده سلولی HEp-2 (HEp-2 Cell Line) رشد می‌کند، اما این رده سلولی در اغلب آزمایشگاه‌های بالینی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. شناسایی *کلامیدیا پنومونیه* با استفاده از NAATs موفقیت آمیز بوده است، با این وجود اختلاف درون آزمایشگاهی واضحی بین آزمایشگاه‌هایی که از این آزمون‌ها استفاده می‌کنند گزارش شده است. تست میکروایمونوفلوروسنس (MIF) تنها تست قابل قبول برای تشخیص سرولوژیکی می‌باشد. معیار برای تشخیص عفونت *کلامیدیا پنومونیه* حاد، تیتر IgM منفرد بیشتر از ۱۶ یا یک افزایش ۴ برابر در تیتر IgG می‌باشد. تنها افزایش تیتر IgG فاقد ارزش می‌باشد. از آنجاییکه تیتر IgG ۶ تا ۸ هفته پس از عفونت بالا می‌رود، تست‌های سرولوژیک دارای ارزش کمی برای تشخیص عفونت حاد می‌باشند.

ماکرولیدها (اریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین)، داکسی سایکلین یا لووفلوکساسین جهت درمان عفونت‌های *کلامیدیا پنومونیه* مورد استفاده قرار می‌گیرند، اگرچه مدارک تایید کننده استفاده از آن‌ها محدود می‌باشد، کنترل تماس با کلامیدیا پنومونیه احتمالا مشکل می‌باشد چون باکتری در همه جا وجود دارد.

کلامیدیا پسیتاسی

کلامیدیا پسیتاسی (*C. psittaci*) عامل پسیتاکوز (Psittacosis) (تب طوطی (Parrot Fever)) بوده که

می‌توانـــد به انســـان‌ها نیز منتقل شـــود. از آنجائی که این بیمـــاری اولین بار در طوطی‌ها مشـــاهده گردیـــد، از اینرو پســـیتاکوز نامیده شـــد (*psittakos* کلمـــه یونانی به معنی طوطی می‌باشد). با این حال در حقیقت تقریبا تمام گونه‌های پرنده، عمدتا مخزن طبیعی (Natural Reservoir) *کلامیدیا پسیتاسی* بوده و از اینرو این بیماری به صورت کلی‌تر به نام اورنیتوز (Ornithosis) در نظر گرفته شـــده است (از کلمه یونانی *ornithos* به معنای پرنده گرفته شـــده است). سایر حیوانات از قبیل گوسفندان، گاوها، بزها و همچنین انسان‌ها نیز می‌توانند آلوده شوند. ارگانیسم در خون، بافت‌ها، مدفوع و پرهای پرندگان آلوده که ممکن اســـت بیمار بوده یا حتی سالم به نظر برسند، وجود دارد (مورد بالینی ۳-۳۲).

عفونت از طریق راههای مجرای تنفســـی ایجاد شده و ســـپس باکتری‌ها به ســـلول‌های رتیکولواندوتلیال کبد و طحال انتشار می‌یابند. ارگانیســـم‌ها در این مکان‌ها تکثیر یافته و ایجاد نکروز موضعی می‌کنند. سپس در اثر گسترش خونی، در ریه و سایر اندام‌ها تکثیر می‌شوند، که این عامل سبب بروز یک پاسخ التهابی لنفوسیتی در فضاهای آلوئولی و بینابینـــی می‌گـــردد. در این مکان‌ها ادم، ضخیم شـــدن دیواره آلوئلی، انفیلتراســـیون ماکروفاژها، نکروز و گاهی نیز خونریزی وجود دارد. پلاک‌های مخاطی در برونشـــیول‌ها توسعه یافته، باعث سیانوز و آنوکسی می‌شوند.

کمتر از ۲۵ مورد بیماری همه ســـاله در ایالات متحده آمریکا گزارش می‌شـــوند و اغلب عفونت‌ها در بالغین اتفاق می‌افتد. با این حال این تعداد بی شک کمتر از میزان واقعی شیوع بیماری می‌باشد، زیرا (۱) عفونت‌های انسانی ممکن است بدون علامت یا خفیف باشند، (۲) تماس و قرار گرفتن در معرض یک پرنده آلوده، ممکن است در تشخیص مورد شـــک قرار نگیرد، (۳) ممکن است از ســـرم دوره نقاهت به منظور تایید تشـــخیص بالینی نمونه‌گیری نشـــود، و (۴) ممکن است درمان آنتی بیوتیکی، آنتی‌بادی را تضعیف کند. علاوه بر این، از آنجاییکه واکنش‌های متقابل ســـرولوژیک با *کلامیدیـــا پنومونیه*، وجـــود دارد، برآوردهای اختصاصی از شـــیوع بیماری غیرقابل اعتماد بوده، مگر اینکه تســـت تشخیصی قاطعی، ارائه گردد.

باکتری معمولا از طریق تنفس مدفوع خشـــک شده، ادرار و ترشـــحات تنفسی مربوط به پرندگان خانواده طوطی (مانند طوطی‌ها، طوطی‌هـــای دم دراز، طوطی‌های بزرگ آمریکایـــی، طوطی‌هـــای کاکل دار) به انســـان‌ها منتقل می‌گردند. انتقال شخص به شخص نادر است. دامپزشکان، نگهبانان باغ وحش، کارکنان فروشگاه حیوانات دست آموز و کارمندان پرورش تولید ماکیان، در خطر بالاتر این عفونت قرار دارند.

بیماری بعد از یک دوره انکوباسیون ۵ تا ۱۴ روز توسعه یافته و معمولا به صورت ســـردرد، تب بالا، لرز، بی قراری، میالژی ظاهر می‌شود (شکل ۴-۳۲ را ببینید). علایم ریوی شامل یک سرفه بدون خلط، خس خس سینه و سفت شدن بافت ریه اســـت. درگیری سیســـتم عصبی مرکزی متداول اســـت که معمولا شامل سردرد می‌باشـــد، ولی آنسفالیت، کما، تشـــنج و مرگ ممکن اســـت در مراحل شدیدتر موارد درمان نشـــده اتفاق بیافتد. بیماران ممکن اســـت از علایم مجرای گوارشـــی از قبیل تهوع، اســـتفراغ و اســـهال رنج ببرند. سایر علائم سیستمیک شامل کاردیت، هپاتومگالی، اســـپلنومگالی و کراتوکونژنکتویـــت فولیکولار می‌باشـــند.

پســـیتاکوز معمولا بر اســـاس یافته‌های ســـرولوژیک تشـــخیص داده می‌شـــود. وجود یک افزایش چهار برابر در تیتر، که از روش تست CF سرم‌های دوره حاد و نقاهت به دست می‌آید، دلالت بر عفونت کلامیدیا پسیتاسی دارد، اما به منظور تایید تشـــخیص، باید تست MIF اختصاصی گونه (Species-specific MIF) نیـــز انجـــام شـــود. *کلامیدیا پسیتاســـی* می‌تواند در کشـــت ســـلولی (مثلا اســـتفاده از ســـلول‌های L (L Cells)) پس از ۵ تا ۱۰ روز انکوباسیون ایزوله شـــود، هر چند این روش در آزمایشگاه‌های بالینی به ندرت انجام می‌شود.

عفونت می‌تواند به طور موفقیت‌آمیز با داکسی سایکلین یا ماکرولیدها درمان شـــود. انتقال شـــخص به شخص به ندرت اتفاق می‌افتـــد، بنابراین جدا کـــردن بیمار و درمان پیشگیری‌کننده برای تماس‌ها ضروری نمی‌باشد. پسیتاکوز فقط از طریق کنترل عفونت‌ها در پرندگان اهلی و دســـت آموز وارداتـــی، می‌تواند جلوگیری شـــود. چنین کنترلی به وســـیله درمان پرندگان با کلروتتراسایکلین هیدروکلراید به مـــدت ۴۵ روز می‌تواند موفقیت‌آمیز باشـــد. در حال حاضر واکسنی برای این بیماری وجود ندارد.

مطالعه موردی و سئوال‌ها

یک مرد جوان ۲۲ ساله دارای سابقه درد مجرای ادرار و تخلیه چرک که بعد از تماس جنسی نامشروع شروع شده بود، به بخش اوژانس مراجعه کرد. رنگ‌آمیزی مواد ترشحی، تعداد زیادی دیپلوکوک گرم منفی مشابه به *نایسریا گونوره* را نشان داد. این بیمار با پنی‌سیلین درمان شده و روانه منزل گردید. بیمار در حالی که از یک ترشح آبکی و مداوم از مجرای ادراری شکایت داشت به بخش اورژانس بازگشت. در رنگ‌آمیزی مواد ترشحی، گلبول‌های سفید فراوانی دیده شد اما هیچ ارگانیسمی مشاهده نگردید. کشت ترشحات برای *نایسریا گونوره* منفی بوده ولی از نظر کلامیدیا تراکوماتیس مثبت بود.

۱. چرا پنی‌سیلین روی مقابل کلامیدیا بی‌تاثیر است؟ برای درمان این بیمار چه آنتی‌بیوتیکی را می‌توان به کار برد؟

۲. چرخه رشد کلامیدیا را شرح دهید؟ چه خصوصیات ساختاری باعث تطبیق اجسام ابتدایی و اجسام مشبک (EBs و RBs) با محیط خود می‌گردد؟

۳. تفاوت‌های میان سه گونه از اعضاء خانواده کلامیدیاسه که باعث ایجاد بیماری در انسان می‌شوند را بیان کنید؟

۴. کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا پنومونیه و کلامیدیا پسیتاسی هر یک عامل بروز عفونت‌های دستگاه تنفس می‌باشند جمعیت بیمارانی که بیشتر از همه عفونی می‌شوند را توصیف کنید و اپیدمیولوژی این عفونت‌ها را شرح دهید؟

پاسخ‌ها

۱. قبلاً تصور بر این بود که کلامیدیاها به دلیل نداشتن لایه پپتیدوگلیکان به آنتی‌بیوتیک‌های فعال روی دیواره سلولی مقاوم هستند، با این وجود، پپتیدوگلیکان در RBs تکثیرشونده به صورت فعال شرح داده شده است. احتمالاً دلیل آنکه این آنتی‌بیوتیک‌ها غیرمؤثر هستند آن است که آنها نمی‌توانند به پپتیدوگلیکان هدف دسترسی پیدا کنند. این عفونت بیمار می‌تواند با آزیترومایسین یا داکسی‌سایکلین درمان شود.

۲. چرخه تکامل کلامیدیاسه شامل دو مرحله از باکتری‌ها می‌باشد: EBهای عفونی، پایدار و غیرفعال از نظر متابولیکی و RBهای غیرعفونی، حساس و فعال از نظر متابولیکی. بیماران با اشکال EB آلوده می‌شوند که به گیرنده‌های سلولهای میزبان چسبیده و وارد می‌شود. در داخل فاگوزوم‌ها EBها به RBها تبدیل می‌شوند و تکثیر بوسیله تقسیم دوتایی شروع می‌شود. بعد از ۱۸ تا ۲۴ ساعت از تکثیر، RBها به EB مجدداً بازسازی می‌گردد، و سلول لیز شده و EBهای عفونی آزاد می‌شوند.

۳. سه گونه از کلامیدیاسیه از نظر بالینی بااهمیت هستند: کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا پنومونیه و کلامیدیا پسیتاسی. کلامیدیاتراکوماتیس و کلامیدیا پنومونیه، اغلب پاتوژنهای انسانی هستند و کلامیدیا پسیتاسی اغلب یک پاتوژن حیوانی می‌باشد و انسان‌ها میزبان‌های ثانویه هستند. کلامیدیا تراکوماتیس دارای دو بیووار است (LGV و تراکوما)، کلامیدیا پنومونیه دارای یک بیووار است (TWAR) و کلامیدیا پسیتاسی دارای بیووارهای بسیاری می‌باشد. مورفولوژی EBهای کلامیدیا پنومونیه از دو گونه دیگر متفاوت است، و جسم انکلوزیونی رنگ‌پذیر باید در سلول‌های آلوده به کلامیدیا تراکوماتیس دیده می‌شود، و اجسام انکلوزیونی متعدد بدون رنگ در سلولهای آلوده با سایر گونه‌ها مشاهده می‌گردد. تنها کلامیدیا تراکوماتیس به سولفونامیدها حساس می‌باشند.

۴. عفونت‌های تنفسی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس غالباً در نوزادانی که در زمان تولد آلوده شده‌اند، مشاهده می‌شود. در ابتدا رینیت مشاهده می‌شود و بدنبال آن سرفه منقطع مشخص، ایجاد می‌گردد. کلامیدیا پنومونیه یک علامل برونشیت، پنومونی و سینوزیت عفونت‌ها که در بالغین شایعتر می‌باشند. اغلب عفونتها بدون علامت یا ملایم همراه با ضعف و سرفه پایدار هستند. پنومونی لوبار شدید می‌تواند رخ دهد. همچنین کلامیدیا پسیتاسی عفونت تنفسی همراه با علایم اولیه سردرد، تب بالا، لرز، ضعف و درد عضلانی ایجاد می‌نماید. علایم تنفسی شامل سرفه خشک، رال‌های تنفسی و تراکم می‌باشد.

2020

MEDICAL MICROBIOLOGY

PATRICK R. MURRAY
KEN S. ROSENTHAL
MICHAEL A. PFALLER

9th Edition



M B S
Medical Basic Science

